

LES SYMPATHOMIMÉTIQUES ET LA NUTRITION MYOCARDIQUE

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

(Travail du Laboratoire de Biologie Médicale
et Pharmacodynamie)

THÈSE

présentée

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le Vendredi 22 Mars 1963

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean CRETIN

né le 1^{er} Octobre 1932 à ARBOIS (Jura)

LYON

Imprimerie EMMANUEL VITTE
177, avenue Félix-Faure

1963

LES SYMPATHOMIMÉTIQUES
ET LA NUTRITION MYOCARDIQUE
ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année 1963

N° 45

LES SYMPATHOMIMÉTIQUES ET LA NUTRITION MYOCARDIQUE

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

(Travail du Laboratoire de Biologie Médicale
et Pharmacodynamie)

THÈSE

présentée

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le Vendredi 22 Mars 1963

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean CRETIN

né le 1^{er} Octobre 1932 à ARBOIS (Jura)

LYON

Imprimerie EMMANUEL VITTE

177, avenue Félix-Faure

1963

UNIVERSITY
LIBRARY
LEIDEN

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

M. J. LÉPINE, Doyen Honoraire,
Membre de l'Institut.

M. H. HERMANN, Doyen,
Correspondant de l'Institut.

MM. M. LEVRAT, Assesseur.
L. REVOL, Assesseur.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LÉPINE, TRILLAT, MOURQUAND, MAZEL, GARIN, GATÉ, MARTIN,
GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET.

MM.

PROFESSEURS

HERMANN	Physiologie.	MOUNIER-KUHN	Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie.
CIBERT	Clinique urologique.	PAUFQUE	Clinique ophtalmologique.
PONTHUS	Physique biologique.	THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie.
(détaché à Beyrouth)			Clinique de pneumo-phthisiologie.
DECHAUME	Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale.	BRUN	Clinique traumatologique des membres.
ROCHET	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.	CREYSSSEL	Cancérologie.
CHAMBON	Chimie organique et toxicologie.	DARGENT	Anatomie pathologique.
WERTHEIMER	Clinique chirurgicale B.	GUICHARD	Pathologie générale et expérimentale.
P.-RAVAULT	Clinique médicale B.	GIRARD Paul	Anatomie.
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardiovasculaire.	LATARJET	Pathologie chirurgicale.
CROIZAT	Clinique médicale C.	PEYCELON	Thérapeutique.
ENSELME	Chimie biologique et médicale.	GIRARD Marcel	Pathologie médicale.
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A.	VACHON	Physio-pathologie des voies respiratoires.
REVOL	Pharmacie galénique et matière médicale.	GALY	Radiologie.
POLLOSSON	Clinique gynécologique.	PAPILLON	Clinique des maladies infectieuses.
PIGEAUD	Clinique obstétricale.	JEUNE	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale.
BOURRET	Médecine du travail.	GONIN	Bactériologie.
LEVRAT	Clinique médicale A.	MONNET	Physiologie et pathologie obstétricales.
SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale.	BANSILLON	Physiologie.
BERNHEIM	Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge.	CHATONNET	Clinique endocrinologique.
JOURDAN	Biologie médicale et pharmacodynamie.	GUINET Paul	Clinique de chirurgie orthop.
NETIEN	Botanique et cryptogamie.	TRILLAT	Clinique Stomatologie.
BERTRAND	Clinique chirurgicale C.	FEIDEL Charles	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles.
BADINAND	Chimie analytique pharmaceut.	MARION J.	Matière médicale et législation pharmaceutique.
DREYON	Pharmacie chimique et pharmacologie.	DORCHE	Histologie et embryologie.
ROCHE	Médecine légale et déontologie.	X....	
COUDERT	Parasitologie et pathologie exot.		

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine.	BERTOYE	Bactériologie.
		CIER J.-François	Physiologie.
ROMAN	Parasitologie.		
CIER André	Pharmacie chimiq. et pharmacol.	PERROT	Chimie organique et toxicologie.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MAITRES DE CONFÉRENCES-AGRÉGÉS

Médecine

FEROLDI	Anatomie pathologique.	MORET Robert	Physique.
CREYSSSEL Roger	Chimie biologique et médicale.	BOUCHET Alain	Anatomie.
DUROUX Emile	Anatomie.	TOMMASI Michel	Anatomie pathologique.
BRETTE René	Thérapeutique.	RIFFAT Georges.	Hygiène.
DUMONT Louis	Histologie.	JOUVET Michel	Pathologie expérimentale.
THIVOLET Jean	Hygiène.	FAVRE-GILLY J.	Hématologie.
GARIN Jean-Paul	Parasitologie.		

Pharmacie

ODDOUX Lucien	Botanique et cryptogamie.	GRAS Jean	Chimie biologique.
MALLEIN René	Chimie analytique.	PEYRIN J.-Olivier	Physique.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

PONT Maurice	Médecine générale.	TOLOT François	Médecine du travail.
VIGNON G.	Médecine générale.	GYOTAT Jean	Neuro-psychiatrie.
REVOL Louis	Médecine générale.	SCHOTT Bernard	Neuro-psychiatrie.
PLAUCHU Marcel	Médecine générale.	DUMONT Martial	Obstétrique.
TRAEGER Jules	Médecine générale.	BONAMOUR G.	Ophthalmologie.
MARION Pierre	Chirurgie générale.	DURAND Louis	Urologie.
MICHAUD Pierre	Chirurgie générale.	GARDE A.	Médecine générale.
J. DE BRAUJEU	Chirurgie générale.	PERRIN André	Médecine générale.
SAUTOT Jean	Chirurgie générale.	LARBRE François	Médecine générale.
GUILLEMIN G.	Chirurgie générale.	MORNEX René	Médecine générale.
BURTHIAULT R.	Obstétrique.	NORMAND Jean	Médecine générale.
GIGNOUX Marcel	Oto-rhino-laryngologie.	MARET Gilbert	Chirurgie générale.
FRANÇOIS René	Pédiatrie.	DESCÔTES J.	Chirurgie générale.
DEVIC Michel	Médecine générale.	CHASSARD J.-L.	Electro-radiologie.
DESPIERRES C.	Médecine générale.	ALLÈGRE G.	Neuro-chirurgie.
DE MOURGUES G.	Chirurgie générale.	HUGONNIER R.	Ophthalmologie.
FRANCILLON J.	Chirurgie générale.	FAYSSIE Robert	Orthopédie.
SAUBIER Eugène	Chirurgie générale.	GAILLARD Jean	Oto-rhino-laryngologie.
COLOMB Daniel	Dermatologie.	KALB J.-Claude	Pneumo-phthisiologie.
COLIN Marcel	Médecine légale.		

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. le P^r THIERS, Président ; J.-F. CIER, GONIN, G. FAUCON, assesseurs.

*« Ce que je suis, je le dois à la
vertu et aux prières de ma mère ».*

*Ce trop tardif et humble hommage
de mon travail est pour elle, mais ses
mains ne sont plus pour le recevoir.*

*L'exemple admirable de mon père
a marqué de traces profondes la voie
où je m'engage. Je l'en remercie avec
toute mon affection.*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A MES SŒURS, A MES FRÈRES

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR FERNAND JOURDAN

Professeur de Biologie Médicale et de Pharmacodynamie

Nous lui dirons combien douloureusement nous ressentons son absence. Il a captivé notre admiration par la noblesse de son enseignement. L'expérimentation entre ses mains paraissait un jeu prestigieux dont la difficulté si aisément surmontée faisait le prix et dont le déroulement sous l'emprise d'un esprit précellement critique et inventeur défrichait, élucidait, jusqu'à la preuve péremptoire ou jusqu'à la découverte. Il nous a envoûté. Au fil des heures besogneuses, il nous a honoré de sa confiance et d'une affectueuse bienveillance dont nous avons été profondément touché.

Nous lui devons cette thèse qu'il a marquée de son sceau. Nous l'en remercions et nous l'assurons de notre attachement.

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR HENRI THIERS

*Directeur de la Clinique de Dermatologie,
Syphiligraphie et Allergologie*

Hier il nous faisait l'honneur de nous admettre parmi ses élèves. Nous sommes toujours heureux d'approcher ce Maître dont l'humanisme et la compétente autorité rendent les leçons si attirantes. Comme il est stimulant de suivre sa pensée sur la voie d'une « médecine active » (Cl. BERNARD), de la médecine d'observation qu'est demeurée par excellence la dermatologie à la médecine expérimentale qui en forme chez notre Maître un prolongement comme naturel.

Aujourd'hui il nous fait l'honneur insigne d'accepter la présidence de cette thèse.

Nous lui exprimons notre déférente gratitude.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN-FRANÇOIS CIER

Professeur de Physiologie

Nous sommes très honoré de le compter parmi nos juges. Nous ne pouvons l'en remercier sans y joindre toute cette part de remerciements secrets que tait l'étudiant à un Maître que les circonstances n'ont pas permis d'approcher, mais qui captiva son attention.

Nous le prions d'accepter notre respectueuse reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR ANDRÉ GONIN

*Professeur d'Hydrologie Thérapeutique,
Climatologie et Ecologie Sociale*

Nous avons été très sensible à son aimable acceptation de juger ce travail.

Qu'il veuille bien croire à notre gratitude respectueuse.

MONSIEUR LE DOCTEUR GEORGES FAUCON

Agrégé de Pharmacodynamie

Malgré les hautes responsabilités et les lourdes tâches qui lui incombèrent soudain, il a continué de nous prêter une attention souriante et diligente qui nous a permis de mener ce travail à son terme. Nous lui en sommes profondément reconnaissant. Nous avons l'honneur et la joie de lui offrir, le premier, une place parmi nos juges.

Nous ne pouvons cacher notre admiration, non plus que notre émotion.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PAUL-JEAN MICHEL

Dermatologiste de l'Hôpital Saint-Joseph

Nous avons toujours trouvé auprès de lui un conseiller averti et attentif. Il a guidé nos premiers pas dans le jardin médical si étranger et secret pour le néophyte. Il a renouvelé pour nous l'affection qui fleurissait une mémorable amitié familiale. Il nous livre maintenant les richesses de son savoir dermatologique avec la patience et les qualités d'un Maître attachant.

Nous lui exprimons très simplement notre profonde affection.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. SAGOLS

Nous ne pouvons dire, de sa bonne humeur ou de son aide technique, laquelle nous fut la plus précieuse. Il unissait l'une à l'autre si parfaitement que, toujours charmé, nous le remercions et pour l'une et pour l'autre.

A MONSIEUR LE DOCTEUR JACQUES BELPOIS

Elève du même Maître, ce travail est en partie le sien. Qu'il accepte ce témoignage de notre amitié.

A NOS MAITRES DE L'HOPITAL SAINT-JOSEPH

MONSIEUR LE DOCTEUR J. BOUVIER

MONSIEUR LE DOCTEUR A. TOURNIAIRE

MONSIEUR LE DOCTEUR J. SAVOYE

MONSIEUR LE DOCTEUR P. VERRIÈRE

MONSIEUR LE DOCTEUR P.-J. MICHEL

MONSIEUR LE DOCTEUR A. BERNAY

MONSIEUR LE DOCTEUR M. TREPPOZ

MONSIEUR LE DOCTEUR A. MESTRALLET

Homage de reconnaissance, de dévouement et de respect.

A NOS CAMARADES DE L'INTERNAT

INTRODUCTION

Au cours de recherches exécutées antérieurement au Laboratoire de Biologie Médicale et de Pharmacodynamie (recherches résumées dans la thèse de BELPOIS), notre Maître, Monsieur le Professeur JOURDAN montrait que, dans son ensemble, la thérapeutique coronaro-dilatatrice apparaissait décevante. Certes, la plupart des coronaro-dilatateurs augmentent le flux sanguin coronaire et par conséquent l'apport au myocarde d'éléments nutritifs et d'oxygène. Mais, à l'examen de l'évolution simultanée des dépenses métaboliques du cœur, notre Maître s'est aperçu qu'elles sont accrues dans les mêmes proportions ou presque. L'écart qui se crée, chez le coronarien, entre le volume sanguin que reçoit le muscle cardiaque et celui qui lui serait nécessaire n'est donc généralement pas réduit par l'emploi des coronaro-dilatateurs.

Puisque les substances vaso-dilatatrices, donc hypotensives, se montraient inaptes à améliorer les conditions circulatoires du muscle cardiaque, il nous a paru intéressant de vérifier le comportement de substances hypertensives telles que les sympathomimétiques. On est en effet certain que ceux-ci favorisent la circulation du sang dans les vaisseaux coronaires par l'élévation de la pression artérielle générale qu'ils provoquent. Peut-être balancent-ils cet effet favorable par un autre moins heureux, une action constrictive sur la paroi des vaisseaux coronaires, mais le fait reste à prouver. Il n'était donc pas exclu que, même s'ils exagéraient les besoins nutritifs du myocarde, les sympathomimétiques permettent à ceux-ci d'être mieux couverts, en raison de l'importance de l'intensification circulatoire engendrée. En tout cas, il était utile de s'assurer que les sympathomimétiques ne risquent pas de nuire à la nutrition myocardique car le thérapeute fait volontiers appel à certains

d'entre eux pour relever le niveau tensionnel dans les collapsus cardio-vasculaires et singulièrement dans ceux qui peuvent accompagner l'obstruction coronaire.

C'est pourquoi, sur le cœur in situ, autrement dit conservant toutes ses relations vasculaires et nerveuses avec le reste de l'organisme, comme dans les conditions thérapeutiques, nous avons examiné l'influence qu'avaient les principaux sympathomimétiques à la fois sur le débit sanguin coronaire et sur la consommation cardiaque d'oxygène, calculée à partir du débit coronaire et de la différence artério-veineuse de teneur du sang en oxygène. L'enregistrement simultané de la fréquence et de l'énergie des contractions cardiaques nous a éclairé sur l'origine des variations de la consommation d'oxygène que nous avons observées.

Après un bref rappel des conditions anatomiques et physiologiques de la circulation coronaire en notre premier chapitre, nous réserverons le chapitre deuxième à la description précise de la technique d'étude. A la présentation des résultats concernant chacun des sympathomimétiques étudiés ; adrénaline et noradrénaline, néosynéphrine, éphédrine, amphétamine, heptaminol seront impartis autant de chapitres. Des tableaux de chiffres et des documents graphiques étayant, on le verra, les faits avancés.

Les conclusions tirées de nos investigations expérimentales sont catégoriques. Nous n'oublions pas toutefois, si elles devaient être appliquées à la thérapeutique, que les résultats énoncés ont été recueillis sur des animaux sains, c'est-à-dire dont les vaisseaux coronaires, indemnes sans doute, sont aisément dilatables. Les conditions pathologiques ne modifieraient-elles pas totalement les phénomènes? Nous aimerions que ce travail ne fût qu'une étape dans ces investigations.

CHAPITRE PREMIER

CONDITIONS ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES DE LA CIRCULATION CORONAIRE

La circulation coronaire ne livre pas facilement ses secrets. Circulation locale d'accès malaisé dans un muscle en permanente activité rythmique, elle est soumise à divers facteurs, tant locaux que généraux, qui concourent au phénomène global de l'irrigation myocardique. Puisqu'elle vise à l'étude des effets sur cette irrigation de divers sympathomimétiques, notre expérimentation devra cheminer en s'aidant des jalons déjà posés de la physiologie. Elle suppose évidemment une connaissance précise des conditions anatomiques. Rappelons donc les principales notions concernant l'anatomie et la physiologie de la circulation coronaire.

Deux artères apportent le sang au muscle cardiaque : l'artère coronaire droite et la gauche. Elles naissent de l'aorte à la hauteur du bord libre des valvules sigmoïdes. A deux millimètres environ de son origine, *la coronaire gauche* se divise en deux branches : la circonflexe gauche et l'interventriculaire antérieure. Celle-ci, autrement nommée descendante antérieure, emprunte le sillon interventriculaire jusqu'à l'apex cardiaque ; près de son origine elle abandonne quelques branches septales. Celle-là chemine dans le sillon auriculo-ventriculaire gauche, contourne le bord gauche et se termine en regard du sillon interventriculaire inférieur. *L'artère coronaire droite*, après avoir parcouru le sillon horizontal auriculo-ventriculaire droit, descend dans le sulcus interventriculaire inférieur qu'elle suit jusque vers la pointe du cœur.

La part que prend chaque artère coronaire à la vascularisation du muscle cardiaque est loin d'être constante chez l'Homme. Avec SCHLESINGER (1940), on peut admettre trois modalités de distribution :

- La coronaire droite l'emporte sur la gauche et c'est de beaucoup la plus fréquente (50 % des cas) ;
- La gauche prévaut sur la droite (30 % des cas) ;
- Il est enfin des éventualités où coronaire droite et coronaire gauche se partagent également l'irrigation du cœur (20 % des cas).

Il en va autrement chez le Chien. Ici peu de variations dans la répartition. C'est à peu près toujours à l'artère coronaire gauche qu'est imparti le plus vaste champ d'irrigation : non seulement le ventricule gauche entier, mais encore la totalité du septum interventriculaire et souvent aussi une portion du ventricule droit (face postérieure et région de l'infundibulum pulmonaire). C'est ainsi qu'est assumée par la coronaire gauche la distribution de 85 % du flux coronaire total chez l'animal de nos expériences (GREGG et SHIPLEY, 1947). Il n'est pas inutile de souligner l'intérêt d'une telle constance. Nous verrons plus loin l'importance expérimentale de la prééminence de la coronaire gauche. Il faut bien noter, toutefois, qu'il n'est pas de cloison étanche entre les deux territoires : des *anastomoses potentielles* d'une extrême richesse réunissent aussi bien les branches d'une même artère que les deux artères entre elles, ou même les artères coronaires aux artères systémiques. Sans être fonctionnellement importantes chez le sujet sain, elles n'en constituent pas moins une suppléance intéressante en cas d'obstruction, expérimentale ou pathologique, d'un gros vaisseau.

Le système vasculaire artériel compose, en sa terminaison, un filet de capillaires aux mailles particulièrement serrées puisque chacune retient approximativement une fibre musculaire (WEARN, 1941). Les extrémités veineuses des capillaires convergent pour former des veinules au devenir varié. Certaines, les veines profondes, communiquent directement avec les cavités cardiaques : ce sont les *veines de Thébésius* ;

elles sont de peu d'importance. D'autres, plus nombreuses et sous-épicardiques, emportent le sang vers l'oreillette droite par les grandes voies des *veines cardiaques antérieures* et de l'énorme *sinus coronaire*. Les veines cardiaques antérieures constituent les principaux conduits de drainage de l'artère coronaire droite. La quasi-totalité du sang issu de l'artère coronaire gauche — et nous avons signalé son hégémonie chez le Chien précédemment — emprunte le canal de retour du sinus coronaire. GREGG et Coll., en 1947, n'ont-ils pas abaissé le débit du sinus veineux coronaire à 5 ou 7,5 % de sa valeur initiale, par l'occlusion de la seule artère coronaire gauche ? L'occlusion de la coronaire droite reste pratiquement sans effet. En outre, ces mêmes auteurs, en procédant à des occlusions temporaires de l'artère coronaire droite, ont démontré qu'environ 75 % du sang qui pénètre dans l'artère coronaire gauche est évacué par le sinus coronaire. MARKWALDER et STARLING depuis longtemps (1913), ANREP, en 1936, avaient obtenu des résultats identiques en expérimentant sur le cœur isolé ou sur la préparation cœur-poumons.

C'est assez dire l'intérêt qu'offre ce conduit veineux pour l'expérimentateur qui veut observer *in vivo* les modifications circulatoires au sein du myocarde sous diverses influences. Large de 12 mm et très apparent, couché dans l'extrémité postérieure du sillon auriculo-ventriculaire gauche, son cathétérisme est relativement aisé. Si l'on joint à cet avantage anatomique sa prééminence incontestée dans le retour au cœur du sang veineux coronaire, il est bien tentant de recueillir ce sang pour en mesurer le volume par unité de temps et pour en faire l'analyse chimique. Mais, pour autant, nous ne serions pas encore autorisé à inférer des variations de débit du seul sinus coronaire les modifications circulatoires dans l'ensemble du réseau. Il faudrait admettre un rapport constant entre le débit du sinus coronaire et le débit coronaire total, quelles que soient les conditions hémodynamiques. Nous verrons tout à l'heure que ce rapport existe.

Tel donc s'ordonne un riche réseau d'irrigation du myocarde. Sa singulière distribution dans un organe toujours disponible aux besoins changeants du soma et animé de mouvements rythmiques où alternent activité et repos, implique que des facteurs variés interviennent dans la circulation du sang et sa régulation.

Comme pour tout autre territoire vasculaire, nous pouvons dire que l'écoulement du sang dans les vaisseaux coronaires est conditionné, en somme, par deux facteurs contraires, le niveau tensionnel à l'origine du réseau et la résistance opposée par celui-ci au courant sanguin.

La pression aortique, et toutes les données expérimentales utilisables le confirment, tient une place essentielle (MARK-WALDER et STARLING, 1914 ; ANREP et HAUSLER, 1928 ; GREEN et GREGG, 1940 ; ECKENHOFF, HAFKENSCHIEL et Coll., 1947 ; OSHER, 1953 ; KATZ A.M., KATZ L.N. et WILLIAMS, 1955) : une élévation de la pression aortique a, par elle-même, pour résultat un accroissement du flux coronaire ; inversement, une baisse provoque une diminution. Expérimentant sur une préparation cœur-poumons de chien, ANREP et SEGALL (1926) ont observé que si la pression aortique s'élève de 50 à 130 mm de mercure, le flux coronaire est quintuplé. A l'opposé, on ne descend pas à une faible valeur tensionnelle sans dommage pour le myocarde : mal irrigué, il faiblit et devient incapable de satisfaire les besoins circulatoires de l'organisme. Au-dessous d'une « pression critique » fixée par Starling à 40 mm de mercure, les principes nutritifs ne diffusent même plus jusqu'aux fibres myocardiques car la pression osmotique des protéines excède la pression endovasculaire. Si étroit qu'apparaisse le parallélisme entre les variations de la pression aortique et du débit coronaire, il n'échappe pas à une analyse fine une dissociation de la courbe des pressions et de la courbe des débits (GREEN H. D. et GREGG D. E., 1940). C'est que la circulation du sang dans les vaisseaux coronaires est subordonnée aussi à d'autres influences.

De l'influence de la *contraction ventriculaire*, principe même par ailleurs de la pression aortique, sur le débit coronaire,

les expérimentateurs débattent depuis près de trois siècles. Faut-il admettre que la systole, en raccourcissant les fibres musculaires, comprime le lit vasculaire myocardique et, ce faisant, agit comme un mécanisme strangulateur ? Le lit vasculaire subit-il au contraire, du fait de la contraction cardiaque, une sorte de massage qui tendrait à augmenter le flux sanguin coronaire ? SCARAMUCI, en 1689, exprimait l'avis que les vaisseaux coronaires s'emplissaient pendant le relâchement ventriculaire et se vidaient pendant la contraction ventriculaire. Ensuite VIEUSSENS, THÉBÉSIUS, MORGAGNI adoptèrent le point de vue opposé. Plus proche de nous, en 1872, REBATEL, élève de CHAUCHEAU, dessina l'orientation nouvelle des recherches par des enregistrements simultanés de la vitesse et de la pression du sang dans les vaisseaux coronaires au cours de la révolution cardiaque. Depuis lors, les travaux se sont multipliés, les artifices expérimentaux ingénieusement enrichis. KNISELEY et Coll. (1955) ont argué des observations de la transillumination directe, d'autres expérimentateurs ont réalisé des enregistrements instantanés du débit coronaire au moyen de dispositifs dépourvus d'inertie, enfin beaucoup tirent leurs conclusions de la perfusion des coronaires sous pression constante avec déclenchement d'une fibrillation ou d'un arrêt ventriculaire. Pourtant les controverses persistent : HILTON et EICHHOLTZ (1925), HAMMOUDA et KINOSITA (1926), ANREP et HAUSLER (1929) ont obtenu une augmentation de l'afflux artériel coronaire pendant la fibrillation, ce qui suggère que la contraction ventriculaire nuit à la circulation du sang. En totale contradiction, OSHER (1953) étudiant le rapport de la pression au débit du sinus coronaire et GARCIA RAMOS (1950), par une méthode peu différente, constatent une augmentation de la résistance vasculaire coronarienne pendant la fibrillation. Récemment, SABISTON et GREGG (1957) ont tenté d'apporter la solution du problème. Ils ont enregistré simultanément le débit sanguin dans l'artère coronaire gauche et dans le sinus coronaire, perfusé le système coronaire sous une pression constante voisine de la pression aortique moyenne. Dans tous les cas, la suppression de l'obstacle extra-vasculaire, qu'elle fût obte-

nue par arrêt ou par fibrillation ventriculaire, déclencha un afflux sanguin dans le lit artériel coronaire et un accroissement du débit du sinus coronaire. La contraction ventriculaire, en soi, réduit donc le flux coronaire. Et c'est la diastole qui constituerait la phase active de la circulation coronaire, plus précisément la protodiastole où le myocarde est relâché sans que la pression aortique ait déjà baissé.

C'est parce qu'elle raccourcit la diastole que l'on a pu dire que *l'accélération du rythme cardiaque* réduit le débit coronaire. ANREP et HAUSLER (1929) étayèrent cette opinion de leur expérimentation. Mais ANREP, en collaboration avec SEGALL (1926) puis avec KING (1928), n'avait observé aucun changement dans le débit, malgré d'amples accélérations du rythme. Des résultats opposés furent d'ailleurs apportés plus tard par HAUSNER, ESSEX, HERRICK et BALDES (1941). Bien qu'utilisant, comme ANREP, la préparation cœur-poumons éternée de Chien, ces derniers enregistrent une augmentation du débit coronaire. C'est une réponse similaire qui fut obtenue par WEGRIA et KEATING (1949), puis par LAURENT, BOLÈNE-WILLIAMS, WILLIAMS et KATZ (1956), lorsqu'ils provoquèrent de la tachycardie chez le Chien dans des conditions expérimentales proches des conditions physiologiques. WEGRIA, FRANK, WANG et LAMMERANT (1958), ont même établi un rapport entre le taux de l'accélération imprimée au cœur et les variations du débit coronaire. Plus récemment, notre Maître, dans une étude de l'effet de la fréquence cardiaque sur le débit coronaire, a noté presque toujours un accroissement du débit à la suite d'une accélération du cœur déterminée électriquement. « L'accélération cardiaque élève par elle-même le débit coronaire, en dépit du raccourcissement de la phase diastolique » (JOURDAN et FAUCON, 1960).

En effet, l'accélération du rythme cardiaque ne va pas sans exiger un surcroît de travail. Comme tout autre, en telle circonstance (CHAUVEAU et KAUFFMAN, 1887), le muscle cardiaque consomme davantage d'oxygène et libère plus de *métabolites* dans le plasma interstitiel. Or la consommation accrue de l'un ne peut être satisfaite que par un débit coronaire plus élevé, le rejet plus important des autres — essen-

tiellement d'anhydride carbonique — enrichit le sang en principes coronaro-dilatateurs ; nous en donnons pour preuve l'augmentation du débit coronaire pendant la perfusion des artères coronaires par du sang issu du sinus veineux (ECKSTEIN et Coll., 1947). Il apparaît bien là les éléments d'une *auto-régulation de la circulation coronaire* (MARKWALDER et STARLING (1914) ; GREEN et WEGRIA (1942) ; ECKENHOFF, HAFKENSCHIEL et LANDMESSER (1948) ; GREGG (1950) ; WEGRIA (1951). Effectivement, la compression d'une artère coronaire conduisant à l'accumulation locale de métabolites, ne réduit que momentanément le débit coronaire quand elle demeure modérée. Celui-ci redevient normal malgré le maintien de la compression (GREEN et GREGG, 1940). Bien plus, après l'occlusion temporaire d'une artère coronaire, le débit croît rapidement dès la levée de l'obstacle jusqu'à atteindre pendant quelques minutes une valeur supérieure à celle qu'il avait auparavant, et ceci en dehors de toute variation appréciable de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque (GREEN et GREGG (1940) ; GREEN et WEGRIA (1942) ; ECKENHOFF et Coll. (1947). Mais le seul défaut d'oxygène aboutit à semblable résultat. Que l'on abaisse la teneur en oxygène de l'air inhalé (GREEN et WEGRIA (1942) ; HACKEL, GOODALE et KLEINERMAN (1954) ou que l'on abaisse l'hématocrite (CASE, BERGLUND et SARNOFF, 1955), on assiste toujours à un fléchissement de la résistance vasculaire coronarienne, donc à une augmentation du débit coronaire. De ces observations, il ressort donc que les métabolites adaptent le débit circulatoire du myocarde à ses besoins en modifiant le tonus des artéριοles coronaires. Notamment, les impératifs d'oxygénation du muscle cardiaque se trouvent ainsi respectés.

ALELLA et WILLIAMS (1955) BRAUNWALD et SARNOFF, (1958), JOURDAN et FAUCON (1961), devant ces données, ont cherché à établir des relations entre débit coronaire et consommation myocardique d'oxygène. SARNOFF (1958) a provoqué des variations parallèles de la consommation myocardique d'oxygène et du débit coronaire par des modifications hémodynamiques telles que l'élévation du débit cardiaque et de la pression aortique. JOURDAN résume ainsi ses recherches

récentes sur ce problème : « la fidélité du débit coronaire à suivre les variations du métabolisme cardiaque (traduites par les modifications de la consommation d'oxygène) nous a semblé tellement marquée que nous ne pouvons manquer de songer que celui-ci est l'un des facteurs primordiaux d'adaptation de l'irrigation myocardique à l'effort cardiaque ». (JOURDAN et FAUCON, 1961).

Toutefois, que l'on se réfère aux travaux de SARNOFF ou à ceux de notre Maître, il apparaît que l'ajustement n'est pas parfait : il n'est que d'interroger les variations de l'oxygénation du sang éfférent de la circulation myocardique. En effet, l'indice d'un parfait ajustement serait dans la constance du taux d'oxygène veineux, en dépit de toute modification du métabolisme cardiaque. Or, c'est toujours à un appauvrissement en oxygène du sang du sinus veineux coronaire que l'on assiste quand on stimule le métabolisme cardiaque par une accélération du rythme ou par un renforcement de l'énergie des systoles (JOURDAN et FAUCON, 1960). Autrement dit, lorsque le cœur accomplit un travail accru, l'élévation du débit coronaire n'atteint pas tout à fait les proportions de l'augmentation de la consommation du myocarde en oxygène (SARNOFF, 1958). Nous verrons que les sympathomimétiques permettent de parfaire l'ajustement de la circulation coronaire aux exigences nutritives du myocarde.

Il nous revient, avant de clore ce chapitre sur les facteurs de la circulation coronaire, d'aborder le problème délicat de l'innervation *vasomotrice* pour envisager sa participation à la régulation de la circulation coronaire. Nous ferons surtout état des travaux de notre Maître consignés dans la thèse de SYRIMIS (1962). Longtemps niée (BAYLISS) cette innervation est assurée par un contingent vagal qui serait vasoconstricteur (BROWN-SEQUARD) et par un contingent sympathique qui serait vasodilatateur (ANREP et SEGALL, 1926). En fait, d'après ce qui précède, on peut légitimement se demander si les effets directs de la stimulation nerveuse ont bien été distingués des effets indirects engendrés par les perturbations métaboliques. Effectivement, l'excitation vagale réduit le débit coronaire ; mais elle réduit aussi l'activité cardiaque.

En même temps que l'accroissement du débit coronaire que provoque l'excitation du ganglion stellaire, on enregistre de même une élévation tensionnelle, une accélération du rythme cardiaque et un renforcement des contractions myocardiques. ANREP et SEGALL ont, il est vrai, tenté de dissocier ces phénomènes. Avec des doses suffisantes d'atropine, on bloque en effet, les effets de l'excitation du vague sur la fréquence et l'énergie des contractions, tout en respectant l'action des fibres vasomotrices. Dans ces conditions, ANREP et SEGALL auraient enregistré des réductions du débit coronaire en dehors de toute variation du travail cardiaque. Mais ces observations n'ont pas été confirmées par les résultats qu'ont obtenus JOURDAN, FAUCON et SYRIMIS (1960). Si nous contrôlons soigneusement fréquence et énergie des contractions cardiaques, nous nous apercevons que l'activité cardiaque doit être légèrement déprimée pour qu'il y ait réduction du débit coronaire sous l'influence de la stimulation vagale. Que demeure inchangé le travail myocardique, le débit coronaire le demeure aussi.

L'excitation du stellaire intensifie parallèlement le débit veineux coronaire et l'activité métabolique du muscle cardiaque. D'ailleurs l'oxygénation du sang veineux diminue au cours de l'excitation nerveuse, exactement comme pendant l'accélération cardiaque que provoque l'entraînement électrique du cœur où la régulation circulatoire est assurée par des facteurs purement métaboliques.

Sans infirmer l'existence de nerfs vasomoteurs coronariens, ces recherches inclinent à négliger les facteurs nerveux et font valoir encore l'importance des facteurs humoraux dans la régulation de la circulation coronaire. *En somme, le métabolisme du muscle cardiaque, en réalisant — quand bien même imparfaitement — une véritable auto régulation, contribue fondamentalement à une nutrition du cœur adaptée.*

CHAPITRE II

A LA RECHERCHE D'UNE MÉTHODE RAISONS DE NOTRE CHOIX ET DESCRIPTION

La multiplicité des méthodes proposées pour l'étude de la circulation coronaire, ou de l'action d'un médicament sur elle, reflète sans doute autant les difficultés de cette étude que le progrès des techniques.

A vrai dire, parmi celles qui s'offraient à nous, le but que nous nous étions assigné limitait singulièrement notre choix. Dès lors que nous cherchions à savoir si les sympathomimétiques étaient capables de favoriser la nutrition myocardique dans les conditions thérapeutiques, il importait de nous éloigner aussi peu que possible de ces mêmes conditions. Cela exigeait que nous opérions sur le cœur en place pourvu de toutes ses connexions, surtout vasculaires, avec le reste de l'organisme.

En effet, il n'est pas que le tonus pariétal des vaisseaux coronaires pour régler à travers le myocarde le flux sanguin nourricier. Celui-ci est tout autant tributaire des modifications circulatoires générales produites par les sympathomimétiques. Il ne l'est pas moins de la stimulation de l'activité contractile du cœur qu'ils déterminent, sans qu'il soit possible de prévoir exactement les répercussions de cette stimulation. Elles sont en effet la résultante d'influences contraires ; si la compression plus fréquente et plus énergique des artérioles et des capillaires tend à réduire le flux sanguin, la libération accrue de principes vaso-dilatateurs tend à l'augmenter. Tous ces effets divers se composent et s'influencent réciproquement. Comment donc en connaître le bilan global sans adopter

précisément une technique qui renseigne directement sur ce bilan ?

C'est pourquoi, quel que soit leur intérêt dans l'analyse des phénomènes, nous avons délibérément écarté, pour notre étude, la perfusion des artères d'un cœur isolé selon la technique de LANGENDORFF (1895) et de PORTER (1898). Nous avons également éliminé la préparation cœur-poumons mise au point par STARLING en 1910, reprise par EVANS en 1913, modifiée plus tard par ANREP et SEGALL (1926). GOLLWITZER-MEIER (1936), VISSCHER (1939) et KATZ (1945).

Parmi les méthodes susceptibles de nous informer du retentissement global des sympathomimétiques sur l'irrigation myocardique, nous avons rejeté celle qui utilise le procédé de la Thermostromuhr de REIN (1928), parce qu'il est difficile d'en tirer des données numériques précises. La mesure du flux sanguin qui pénètre dans le réseau coronaire à l'aide du débitmètre à bulle de SOSKIN (1934), reprise par ECKENHOFF (1947) a l'inconvénient d'être très délicate techniquement puisqu'elle nécessite le cathétérisme d'une artère coronaire. La mesure du débit coronaire par la méthode au protoxyde d'azote mise au point par KETY et SCHMIDT (1945), n'était pas sans nous séduire par son application possible à un animal non anesthésié. Elle appelle toutefois les remarques suivantes : elle ne peut être employée que si les conditions dans lesquelles est mesuré le débit, demeurent les mêmes pendant au moins dix minutes. Ceci exclut donc son utilisation dans des circonstances où de rapides fluctuations du débit surviennent. Elle n'exprime le débit que par 100 g d'un tissu dont on ne peut déterminer la masse que tout à fait indirectement (tables de Smith) et jamais d'une façon exacte. Enfin l'effet du protoxyde d'azote sur le débit coronaire n'est pas connu.

Nous avons donc opté pour la méthode de MORAWITZ et ZAHN, mesure volumétrique directe du débit du sinus veineux coronaire par cathétérisme de ce dernier.

Une même critique atteint en fait ces deux dernières méthodes : le sang du sinus veineux dont elles mesurent le débit

ne représente qu'une fraction du sang qui a parcouru les parois cardiaques. Nous touchons là à un problème délicat, objet de nombreuses controverses : le débit du sinus veineux coronaire représente-t-il une fraction suffisante et constante du flux coronaire total pour servir de mesure des variations circulatoires myocardiques ? EVANS et STARLING (1913), MARKWALDER et STARLING (1913), MORAWITZ et ZAHN (1914), ANREP, BLALOCK et HAMMOUDA (1929), ont affirmé la prééminence de cette voie qui drainerait en moyenne 60 % du sang veineux coronaire. En outre, le débit du sinus serait avec la totalité du sang afférent dans un rapport constant, que le cœur soit en arrêt, en fibrillation ou en rythme sinusal.

Pourtant, ces conclusions solides ont été ébranlées par les travaux de KATZ, JOCHIM et WEINSTEIN (1938), KATZ, JOCHIM et BOHNING (1938), MOÉ et VISSCHER (1940). Selon ces auteurs, le rapport du débit du sinus au débit total de sang afférent serait des plus variables, et le drainage assuré par le sinus ne représenterait que 17 % à 44 % du sang afférent. Mais les auteurs eux-mêmes reconnaissent que si, n'opérant plus sur un cœur isolé perfusé en état de fibrillation, ils font les mêmes mesures sur un cœur au rythme régulier, les résultats sont différents. Que conclure de ces données divergentes ? GREGG et SHIPLEY (1947), en faisant varier au maximum les conditions expérimentales chez l'animal entier, ont acquis la conviction que les variations du débit du sinus coronaire sont un reflet fidèle des variations du débit coronaire total et, davantage encore, de celles de la circulation nourricière du cœur gauche, dont les fluctuations, sous l'influence d'un médicament, sont les plus intéressantes à connaître.

Faisant nôtres ces conclusions, décrivons notre technique expérimentale qui repose sur la mesure du débit sanguin du sinus veineux coronaire.

L'animal, un chien adulte de 13 à 20 kg, est anesthésié à l'aide d'une solution de chloralose à 0,8 %, dont il reçoit environ 10 ml par kilo de poids corporel. Le choix de l'anesthésique n'est pas laissé au hasard, car on connaît son influence sur le système cardiovasculaire et ses mécanismes régulateurs.

Référence faite aux travaux d'ESSEX, WEGRIA, HERRICK et MANN (1940), seuls sont comparables aux effets sur la circulation coronaire de chiens non anesthésiés ceux des drogues essayées chez des chiens anesthésiés au chloralose ; l'anesthésie au pentobarbital sodique par exemple modifie grandement les résultats. Le produit est injecté dans l'une des saphènes par une canule laissée en place. L'anesthésie est rapide, bonne et durable.

Dans un premier temps on procède à la trachéotomie puis à l'introduction dans la trachée d'une canule à laquelle sera solidarisé l'appareil de respiration artificielle.

La carotide gauche est ensuite découverte, séparée du nerf pneumogastrique et préparée pour recevoir une canule de François-Franck qui la reliera à un manomètre à mercure. Nous contrôlerons ainsi continuellement la pression artérielle. Enfin les deux veines jugulaires externes sont isolées. L'animal est alors placé en procubitus et nous effectuons une thoracotomie droite par résection de la cinquième côte, résection sous-périostée pour réduire au minimum l'hémorragie, bien que tout au long de l'intervention le sang soit soigneusement recueilli aux fins de compensation.

Le chien est maintenant sous respiration artificielle, au côté une brèche béant grâce à un jeu d'écarteurs. Le péricarde est incisé, un fil passé en anse autour de l'extrémité du sinus veineux coronaire. Après quelques minutes d'attente, nous injectons à l'animal 10 à 12 mg/kg de poids corporel d'héparine de façon à prévenir une coagulation du sang dans les circuits extra-corporels qu'il devra emprunter. Le cathétérisme du sinus coronaire est enfin effectué ; une sonde souple en polyvinyle est acheminée par la veine jugulaire droite d'abord jusque dans l'oreillette droite, puis dans le sinus où elle est guidée par la main à travers la paroi auriculaire. Ainsi bien en place, la sonde est fixée en serrant le lacs que nous avons préalablement passé, de façon à ce que tout le sang du sinus s'écoule par la sonde. Ce sang du sinus veineux coronaire est ainsi dirigé vers un débitmètre de Condon ; c'est un système de bascule qui, par la fermeture d'un circuit

électrique chaque fois qu'il déverse son contenu, inscrit des tranches de débit de 10 à 15 ml selon son réglage, sur un cylindre enregistreur classique. Le tracé de la pression artérielle y figure aussi, précision indispensable à une bonne interprétation des variations du débit coronaire. Il va sans dire que, au fur et à mesure de son écoulement, le sang extravasé est réchauffé dans le réservoir même où il est recueilli et renvoyé à l'organisme animal par un appareil de Henry et Jouvelet. La spoliation sanguine est donc très minime (une soixantaine de millilitres), comme en fait foi la stabilité de la pression artérielle pendant la dizaine de minutes qui précède les premières administrations médicamenteuses.

Nous contrôlons la stabilité du débit coronaire pendant les quatre minutes qui précèdent l'injection de la substance étudiée. Connaissant le débit et la pression carotidienne, nous pouvons calculer la *résistance vasculaire coronarienne* dont la formule de Green donne une bonne approximation.

$$\text{R.V.} = \frac{\text{Pression artérielle moyenne (mm/Hg)}}{\text{Débit coronaire (ml/min.)}}$$

Les variations du débit coronaire renseignent toutefois très incomplètement sur l'influence d'une drogue sur la nutrition myocardique. Les sympathomimétiques ne peuvent en effet manquer de modifier, en même temps que l'apport sanguin au cœur, l'effort fourni par celui-ci. En conséquence, l'étude de l'action de ces agents pharmacodynamiques sur la nutrition myocardique doit nécessairement inclure une évaluation de leur retentissement sur le travail et le métabolisme cardiaques.

C'est pourquoi nous avons, au moins dans la majorité de nos expériences, introduit une sonde dans la veine jugulaire externe gauche. Poussée jusque dans le ventricule droit et reliée à un manomètre électronique, cette sonde nous a permis, outre une vérification de la fréquence, un contrôle de l'énergie des contractions cardiaques. En effet, la pression instantanée s'élève d'autant plus dans le ventricule pendant

la systole que les fibres ventriculaires se contractent plus vigoureusement.

Mais si le flux sanguin coronaire peut s'adapter à l'activité cardiaque, c'est par l'entremise des métabolites produits en plus ou moins grande abondance. Or, il importait en définitive de préciser si l'activation circulatoire myocardique, constituée à la suite de l'administration médicamenteuse, était subordonnée ou non à la seule exagération du métabolisme cardiaque. La mesure de l'oxygénation du sang veineux coronaire était le meilleur moyen que l'on pût mettre en œuvre pour le montrer.

En effet, que l'activation circulatoire coronaire consécutive à l'injection du produit étudié ne résulte pas d'une sollicitation de dépenses myocardiques nouvelles, le taux d'oxygène dans le sang efférent sera accru, le degré de saturation en oxygène du sang artériel demeurant constant. Qu'au contraire elle résulte d'un accroissement du travail cardiaque, l'extraction d'oxygène de chaque millilitre de sang et, par conséquent, la saturation oxyhémoglobinée du sang veineux demeureront invariables. Notre méthode a été conçue pour un *contrôle instantané et continu* de la saturation oxyhémoglobinée du sang artériel et du sang veineux coronaire. Pour ce faire, nous avons eu recours à l'oxymétrie : deux cellules photo-électriques d'un oxymètre étaient impressionnées, l'une par du sang reçu de la carotide gauche, l'autre par du sang reçu du sinus coronaire. La mesure de la teneur en oxygène par la méthode chimique de Haldane a toujours confirmé les résultats de la mesure oxymétrique physique.

Connaissant le degré de saturation en oxygène du sang veineux coronaire et du sang artériel, nous disposions des deux éléments nécessaires au calcul de la *consommation myocardique d'oxygène* : différence artério-veineuse en oxygène et débit coronaire. Toutefois, à l'avantage d'un contrôle continu, notre méthode physique oppose l'inconvénient de ne fournir qu'un *pourcentage de saturation* : pour être en droit de calculer la consommation d'oxygène, il fallait donc supposer constant le pouvoir oxyphorique du sang ; mais

il doit en être ainsi durant les quinze premières minutes après l'injection auxquelles nous avons limité le calcul de la consommation d'oxygène. Or, ce temps est le plus intéressant, puisqu'il est assez rare que la stimulation circulatoire se prolonge au-delà. Nous avons exprimé la consommation d'oxygène par rapport à sa valeur au temps zéro, début de l'injection, fixée arbitrairement à 100 %.

En bref, technique expérimentale assez complexe qui s'effectue entre les mains de notre Maître avec le minimum de préjudices pour l'organisme de l'animal. La pression artérielle générale, en particulier, se maintient. L'excitation mécanique de l'oreillette que constitue la mise en place du cathéter engendre parfois des accès de fibrillation, mais toujours éphémères. L'expérimentation se poursuit généralement dans de bonnes conditions pendant environ deux heures.

Suivent les *abréviations* dont nous userons dans les tableaux présentés au cours de l'exposé de nos observations :

- Pression artérielle moyenne en mm Hg : P.A. mm Hg
- Fréquence cardiaque : Fréq. Card.
- Pression ventriculaire droite en mm/Hg : P.V.D.
- Débit veineux coronaire en ml/minute : Débit V. Cor.
- Résistance vasculaire : R.V.
- Degré de saturation en O₂ du sang veineux coronaire : Sat. O₂ Sg. V. cor.
- Degré de saturation en O₂ du sang artériel : Sat. O₂ Sg. Art.
- Consommation myocardique d'oxygène : Consom. O₂.

CHAPITRE III

ADRÉNALINE ET NORADRÉNALINE

Depuis longtemps les catécholamines ont la faveur des thérapeutes dans le traitement des états d'hypotension qui accompagnent l'obstruction coronaire. S'il est désirable de relever ainsi la pression artérielle par vaso-constriction périphérique, cela ne va pas sans une augmentation du métabolisme myocardique qui, excessive et non compensée par un apport nutritif supplémentaire, serait éminemment nuisible à un cœur lésé. Notre étude se propose précisément d'explorer l'influence de l'adrénaline et de l'artérénol sur la nutrition du myocarde en évaluant les effets de ces deux amines sympathomimétiques sur le débit coronaire, mais surtout en précisant la manière dont elles satisfont aux besoins en oxygène. Nous examinerons également si la préférence habituelle pour l'artérénol est légitimée par une différence de comportement. En opérant sur l'animal entier, le cœur demeurant pourvu de son innervation extrinsèque, tous les facteurs mécaniques, chimiques et réflexes, qui interfèrent habituellement pour orienter les modifications circulatoires myocardiques, pouvaient interférer aussi librement dans les conditions de nos expériences.

Nous avons donc injecté l'adrénaline et son dérivé déméthylé lentement et régulièrement en une dizaine de minutes pour la totalité de la dose, dans la veine saphène, à l'aide d'un appareil spécialement conçu à cet effet. Les doses ont varié de 0,5 à 1 mg pour des chiens de 10 à 20 kg. L'anesthésie était obtenue par une solution de chloralose.

Après beaucoup d'autres expérimentateurs (ESSEX, WEGRIA,

HERRICK et MANN, 1940 ; GREEN, WEGRIA et BOYER, 1942 ; WEGRIA, 1951 ; GAVEND, 1958), nous avons observé *une élévation remarquable du débit coronaire* au cours des neuf expériences que nous avons effectuées. Nous l'avons vu passer par exemple de 42 ml/mn au moment de l'injection à 78 ml/mn à la deuxième minute, pour s'élever ensuite jusqu'à un pic de 131 ml/mn à la cinquième minute (tableau I). En ce qui concerne les autres essais, nous ne mentionnerons que les

TABLEAU I

Expérience du 21 avril 1959. Chien mâle ; 18 kg

Temps	Débit V. Cor. ml/mn	P.A. mm Hg	R.V. P/D %	Sat. O ₂ Sg. Art. %	Sat. O ₂ Sg. V. Cor. %	Consom. O ₂ %	Fréquence cardiaque
4	40	82		94	18		
3	41	82		93	18		
2	41	84		93	18		
1	42	84		93	16		140
Injection : adrénaline 1 mg en 10 mn							
0	42	84	100	93	18	100	
1	42	86		93	16		
2	78	140	89	94	57	91	
3	118	140		92	48		140
4	130	150	57	91	45	189	
5	131	150		90	43		
6	124	160	64	85	40	177	140
7	118	152		84	28		
8	108	140	60	84	28	192	150
9	100	140		84	28		
10	88	120	68	90	28	173	160
11	80	120		89	30		
12	61	80	65	91	21	135	
13	41	58		92	23		
14	36	58	80	92	22	80	130
15	36	60		91	17		
16	38	64	89	92	17	90	
17	38	64		92	17		
18	38	60	78	92	17	90	140

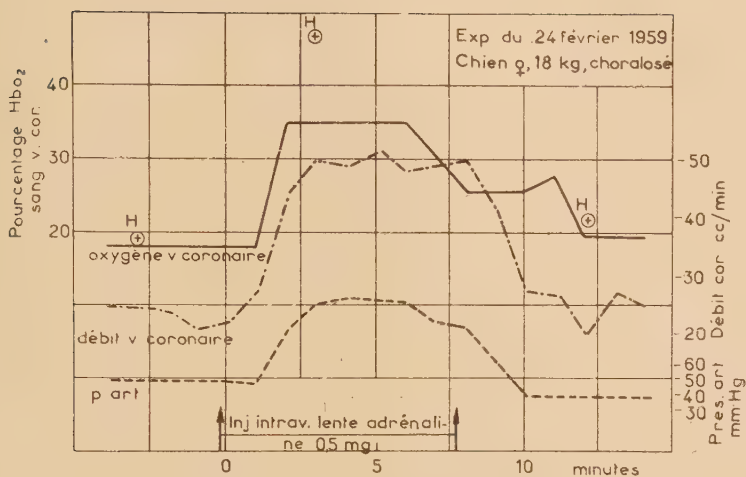


Fig. 1.— L'adrénaline, qui accroît considérablement le débit coronaire, accroît également dans des proportions très importantes l'oxygénation du sang veineux coronaire efférent : c'est la preuve que les besoins énergétiques du myocarde alors accrus sont largement satisfaits et au-delà. La détermination chimique du taux de l'oxygène sanguin par la méthode de Haldane (dosages repérés par les points marqués H sur le graphique) et la détermination oxymétrique physique concordent pour établir cette conclusion.

chiffres extrêmes de l'accroissement circulatoire : décuplé une fois le 28 avril 1959, multiplié par 1,2 le 3 mars 1959 ; nous retiendrons surtout que le débit fut habituellement plus que doublé. L'augmentation du flux coronaire est toujours concomitante de l'ascension de la pression artérielle générale. Nous n'avons jamais enregistré de décalage, non plus de variation du débit sans modification de la pression artérielle. Seuls des artifices de dosage et de voie d'administration ont permis à leurs auteurs de les faire apparaître (SHIPLEY et KOHLSTEADT, 1950 ; ECKENHOFF, HAFKENSCHIEL et LANDMESSER, 1947). La courbe des débits suit celle des variations tensionnelles mais avec un pic constamment plus élevé.

En effet, nous avons établi le rapport Pression artérielle/Débit coronaire qui chiffre aux différents moments de l'expérimentation la *résistance vasculaire* (en pourcentage de la

valeur initiale que nous avons arbitrairement fixée à 100). Nous avons toujours vu décroître ce rapport pendant l'infusion d'adrénaline : sur le tableau de chiffres du 21 avril (tableau I), nous le trouvons à 89 à la deuxième minute, puis à 57. Lors des deux expériences du 28 avril, l'effet est encore plus spectaculaire : dans l'une, la résistance vasculaire tombe à 32, dans l'autre à 22. Peu ou prou, la résistance vasculaire faiblit.

Le cœur est-il cependant réellement mieux irrigué ? Ou bien cet accroissement du débit pallie-t-il seulement aux besoins accrus d'un muscle en recrudescence de travail ? Cette question est d'importance si l'on veut bien se souvenir que, dans les conditions de « base » de son fonctionnement, le cœur assure son métabolisme par une extraction d'oxygène déjà très élevée : 12 volumes pour 100 en moyenne au lieu de 4 volumes pour 100 pour les autres organes, soit environ 75 à 80 % de l'oxygène qui lui est fourni (GREGG et DEWALD, 1938). Dans quelle mesure ce besoin fondamental demeure-t-il satisfait ? « S'il ne l'est pas, écrit notre Maître, le taux d'oxygène dans le sang veineux coronaire, déjà très faible habituellement, doit encore fléchir ; s'il l'est au contraire, l'oxygénation du sang issu du myocarde doit au moins demeurer stable ».

Partant de degrés de saturation en oxygène du sang veineux coronaire situés entre 10 et 25 % selon les animaux, voici les observations que nous avons pu effectuer au cours de neuf expériences. Dans les secondes qui suivirent l'injection d'adrénaline, *huit fois sur neuf le sang coronaire efférent s'enrichit rapidement et remarquablement en oxygène*. La saturation oxyhémoglobinée du sang veineux coronaire a atteint 40, 50 ou 60 % selon les expériences ; elle a même présenté dans deux cas des pics à 77 % et à 81 %. Comparés au taux d'oxygène dans le sang veineux avant l'injection, ces chiffres représentent une élévation respectivement de 625 % et de 386 %. Il y a toujours eu élévation simultanée du débit coronaire et du taux de l'oxygène dans le sang veineux coronaire (graphique I). Une seule fois, tandis que le débit doublait, que la pression artérielle générale s'élevait de 70 à 110 mm

de mercure, le pourcentage de l'oxygène veineux coronaire diminuait. Nous ne pensons pas que des conclusions puissent être tirées d'une observation isolée.

Nous avons quelquefois observé des oscillations du taux de l'oxygène veineux coronaire ; elles furent minimales, toujours en relation avec des fluctuations du niveau tensionnel ou du rythme cardiaque. Mais, le plus souvent, ce taux est resté à peu près fixe pendant la presque totalité du temps d'administration. Cependant, les septième et huitième minutes de l'injection ont marqué l'amorce de son fléchissement, à moins que l'élévation tensionnelle ne se maintînt jusqu'à la fin de l'injection -- ce fut le cas le 9 février, le 3 mars et le 17 mars 1959. C'est en effet une caractéristique de l'adrénaline, en perfusion continue, de ne pas créer une hypertension en plateau, mais après un palier initial un fléchissement progressif de la tension artérielle. Toute trace de l'action de l'adrénaline n'est d'ailleurs pas aussi rapidement effacée : il est remarquable de constater que, dans plusieurs expériences, les effets favorables du produit sur le débit circulatoire se prolongent jusqu'à quatre minutes après la fin de l'injection, une fois même au-delà de cinq minutes. Il est non moins digne d'intérêt de noter que constamment, après cessation de l'infusion du produit, le degré de saturation en oxygène du sang efférent du sinus coronaire est encore très supérieur au chiffre de base : ici 48 % à la quinzième minute au lieu de 24 % initialement, là 37 % à la quinzième minute au lieu de 27 % initialement, ailleurs 25 % au lieu de 15 %.

Au cours de trois essais, en perfectionnant notre technique, nous avons contrôlé, toujours de façon continue, outre la saturation en oxygène du sang veineux coronaire, la saturation du sang artériel. Nous détenions dès lors tous les éléments : débit, différence artério-veineuse de teneur sanguine en oxygène, qui nous permettraient de connaître la *consommation d'oxygène par le cœur* avant, pendant et après l'injection d'adrénaline. Alors que les vérifications montraient la constance de ces données avant l'injection, nous avons remarqué dans tous les cas, une baisse importante de la consommation d'oxygène dans les premières minutes qui

suivent l'injection : respectivement à 60, 73 et 91 % de la valeur initiale. Deux fois le rythme cardiaque était nettement ralenti, une fois il n'avait pas subi de changement considérable. Dans la suite de l'injection, la consommation d'oxygène devient plus forte, mais reste toujours inférieure à l'activation circulatoire.

Nous avons comparé, dans trois expériences, à celui de l'adrénaline, le comportement de son dérivé déméthylé, l'*artérénol* (fig. 2). Les doses et les conditions d'injection étaient similaires : 1 mg en dix minutes. Signalons toutefois que les deux produits étaient injectés successivement aux mêmes animaux, mais après une phase de repos. Le débit coronaire est triplé ou quadruplé par la noradrénaline, la pression artérielle doublée ou même davantage, la résistance vasculaire amoindrie, favorisant l'irrigation myocardique et un apport accru d'oxygène (tableau II). Mais la saturation en oxygène du sang veineux coronaire n'a pas atteint dans les trois expériences effectuées les chiffres considérables observés avec l'adrénaline. Néanmoins la consommation myocardique d'oxygène est restée inférieure aux apports. Comme nous l'avons dit pour l'adrénaline, les effets se prolongent aussi au-delà de la durée d'injection, entre 5 et 10 minutes.

Afin de préciser davantage le rôle propre des catécholamines, nous nous sommes efforcé d'éliminer un facteur dont l'intervention a pu paraître déterminante dans les conditions de nos expériences : il s'agit de la *bradycardie* déclenchée par la hausse tensionnelle selon un mécanisme réflexe dont les nerfs pneumogastriques représentent la voie centrifuge. Nous avons effectivement enregistré cette bradycardie au cours de cinq expériences où le sang veineux coronaire s'est enrichi en oxygène : or, c'est singulièrement lorsque l'hypertension est à son acmé que le degré de saturation en oxygène du sang veineux coronaire est le plus haut. Adrénaline et artérénol agiraient-ils donc, non par eux-mêmes, mais par ce seul processus réflexe ? Nous avons examiné ce qu'il advenait après avoir éliminé l'influence vagale, soit par vagotomie dans une expérience, soit par l'injection d'atropine (2/10 mg/kg de poids corporel) quelques minutes avant celle

d'adrénaline ou d'artérenol. Quatre expériences furent consacrées à cette question. Le débit coronaire a été moins favorablement influencé que précédemment, tandis que la pression artérielle évoluait sans changement. Dans les deux meilleurs cas, le débit a doublé de volume : il passe de 34 ml/mn à 73 ml/mn le 7 mars 1959, de 56,1 ml/mn à 140 ml/mn le 28 avril ; dans les deux autres cas, les accroissements n'ont été que de 30 et 64 %. Bien que l'atropine ait prévenu le

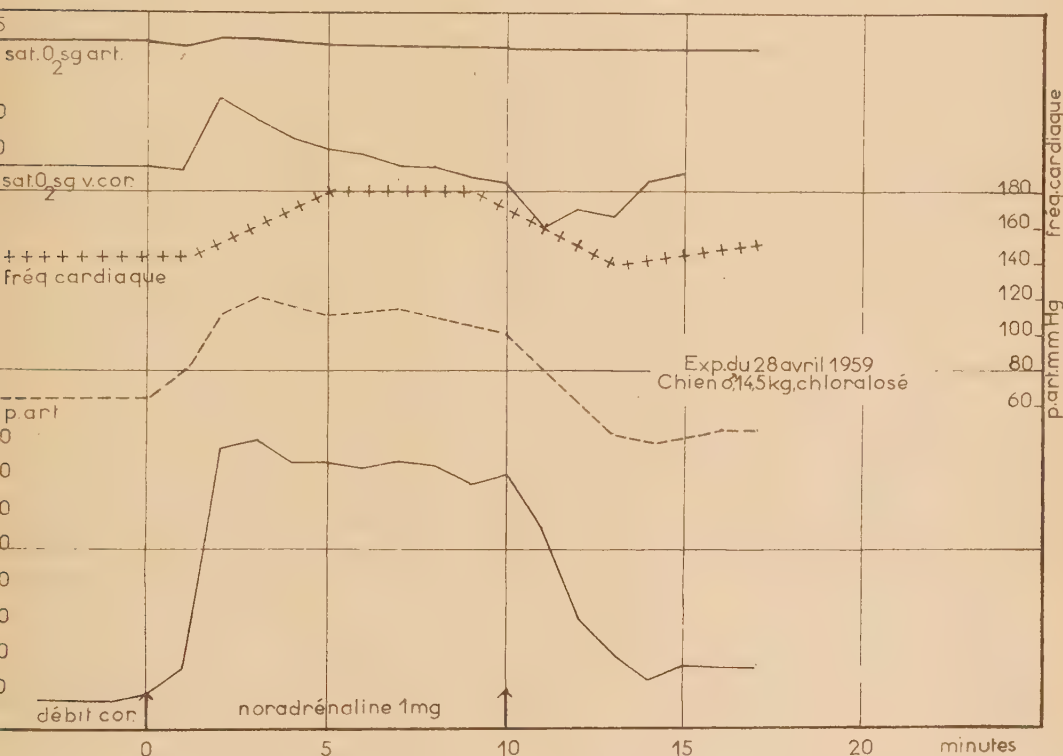


FIG. 2. — La noradrénaline comme l'adrénaline provoque une forte augmentation du débit coronaire en même temps qu'un enrichissement du sang veineux coronaire en oxygène. Le graphique fait singulièrement bien apparaître que l'oxygénation est d'autant plus grande que le rythme cardiaque est peu modifié, sinon réduit. Parce qu'elle stimule les échanges métaboliques de la fibre myocardique, l'accélération cardiaque que l'on voit ici coïncide avec une baisse de l'oxygène dans le sang veineux. Néanmoins ici comme pour l'adrénaline l'apport sanguin reste toujours supérieur à la consommation cardiaque d'oxygène.

TABLEAU II

Expérience du 28 avril 1959. Chien mâle; 14,5 kg

Temps	Débit V. Cor. ml/mn	P.A. mm Hg	R.V. P/D %	Sat. O ₂ Sg. Art. %	Sat. O ₂ Sg. V. Cor. %	Consom. O ₂ %	Fréquence cardiaque
4				92	47		
3	51,7	64		92	47		
2	46,2	64		92	47		145
1	46,2	64		92	46		
Injection : noradrénaline 1 mg en 10 mn							
0	50,6	64	100	91	46	100	
1	63,8	80		91	46		145
2	184,8	110	41	93	66	219	
3	189,2	120		93	60		160
4	178,2	114	50	92	55	289	
5	178,2	110		91	52		180
6	174,9	112	50	91	50	314	
7	178,2	114		91	47		
8	176	110	50	91	46	347	
9	165	106		91	44		180
10	170,5	100	41	90	43	351	
11	138,6	80		90	29		
12	88	60	50	90	35	212	
13	67,1	44		89	33		140
14	56,1	42	58	90	43	115	
15	63,8	44		90	45		
16	63,8	46	58	90	50	112	
17	63,8	46		90	50		
18	57,2	46	66	90	47	108	150

ralentissement du cœur au moment de l'élévation tensionnelle maximale, nous avons enregistré néanmoins une ascension du taux de l'oxygène veineux coronaire mais assez nettement inférieure à celle des expériences précédentes. Au lieu de pourcentages d'accroissement s'élevant entre 200 et 550 %, nous n'avons obtenu que des pourcentages entre 60 et 170 %.

Au cours de neuf expériences sur le cœur de Chien, dans des conditions aussi physiologiques que possible, nous avons donc évalué les effets de l'adrénaline et de l'artérénol sur la nutrition myocardique. Quelles conclusions se dégagent de nos résultats ? Avec les doses que nous avons utilisées, il est vrai assez élevées, le débit coronaire est triplé ou quadruplé même. L'activation circulatoire apparaît d'emblée, dès les premières manifestations de l'action du produit et la meilleure en est l'élévation tensionnelle qui traduit l'augmentation de la résistance vasculaire générale par vaso-constriction périphérique. Dans les secondes qui suivront, cet effet de l'adrénaline et de l'artérénol sur le débit coronaire et la tension artérielle s'accroîtra, ces deux facteurs évoluant parallèlement, tout d'abord pour des raisons mécaniques, évidemment. Mais n'est-ce pas davantage par la cardio-modération qu'elle déclenche par la voie des vagues, que l'hypertension rend le mieux compte de l'intensification circulatoire myocardique ? On peut reconnaître en effet au moins deux sources à la résistance vasculaire coronaire :

- d'une part, la compression réalisée par la contraction myocardique ;
- d'autre part, la contraction tonique des vaisseaux.

Précisément c'est en réduisant l'obstacle lié à la contraction myocardique que la bradycardie favorise le débit, puisqu'elle raccourcit le temps occupé par les systoles (LEWIS, COFFMANN et GREGG, 1961). Nous avons apporté la preuve, en effet, que les accroissements de débit sous l'influence de l'adrénaline sont affaiblis par la suppression du réflexe cardio-modérateur. Ils ne sont toutefois pas supprimés et on le conçoit. Les vagues étant exclus, l'adrénaline accélère le cœur et renforce ses contractions (DENISON, BARDHANA-BAEDYA et GREEN, 1956). Les métabolites libérés en plus grande abondance sous l'effet du surcroît d'activité myocardique relâchent alors la musculature pariétale des vaisseaux coronaires, même si l'adrénaline possède, par elle-même, une légère influence constrictive sur ceux-ci (BERNE, 1958).

Il va sans dire que, lorsque les vagues sont présents, l'action

propre de l'adrénaline sur les contractions cardiaques tend néanmoins à s'exercer, mais l'effet réflexe peut masquer ou non l'effet direct suivant les circonstances. Dans ce conflit d'actions, la résistance vasculaire coronarienne fléchira pourtant toujours. Mais fléchira-t-elle de façon suffisante pour que le myocarde puisse être considéré comme mieux pourvu en oxygène ? Lorsque c'est la bradycardie qui l'emporte et que diminue la consommation cardiaque d'oxygène, l'accroissement du flux sanguin coronaire traduit obligatoirement une amélioration des conditions nutritives du myocarde. Mais, dans les moments où le cœur voit ses besoins accrus, l'activation circulatoire constatée parvient-elle à couvrir ces besoins et, en outre, à fournir un excédent d'oxygène ? En réalité quand la consommation est seulement quadruplée, l'apport d'oxygène est décuplé. Il n'est que de suivre les saturations en oxygène du sang du sinus coronaire pour se convaincre du profit que représente pour le cœur l'activation circulatoire : FOLTZ, WEST, LESSNER, BULLE et HESS (1952) ont rapporté avant nous que des injections intraveineuses d'adrénaline ou d'artérenol (ils n'ont observé aucune différence essentielle dans les actions des deux produits), élevaient toujours dans des proportions très notables (35 % en moyenne) l'oxygénation du sang veineux coronaire, que ces drogues fussent administrées rapidement ou lentement. Ils ont particulièrement observé que les gains en oxygène du sang issu du cœur demeuraient appréciables trente-cinq minutes après le début d'une injection lente. Nous-même avons vu le pourcentage d'oxyhémoglobine du sang veineux coronaire atteindre des chiffres très nettement supérieurs aux chiffres initiaux dans les mêmes circonstances : 40 %, 50 %, 60 % même, au lieu de 25 % au début de l'injection. Il s'y maintenait à la quinzième minute (ce délai représente la durée habituelle de nos contrôles). Il nous paraît en outre intéressant de souligner les taux de saturation oxyhémoglobinée du sang veineux extraordinairement, élevés, enregistrés dès la deuxième minute de l'injection. Par trois fois, en effet, ces taux inscrivent, dès cet instant, leur pic à 80 %, 77 % et 57 % au lieu de 27 %, 24 % et 18 %, antérieurement à

l'injection. Nous n'analyserons pas davantage les phénomènes ; nos conditions expérimentales, en raison de la conjonction d'effets variés du produit, ne nous le permettent pas de façon rigoureuse.

Retenons l'action vaso-motrice globale de l'adrénaline et de la noradrénaline dont les comportements furent similaires. Elles assurent l'une et l'autre une meilleure nutrition du myocarde en lui procurant l'oxygène au-delà des besoins nouveaux qu'elles créent.

CHAPITRE IV

NÉOSYNÉPHRINE

La néosynéphrine est une amine sympathomimétique de synthèse étudiée dès 1910 par BARGER et DALE et assez largement utilisée à l'heure actuelle comme analeptique cardio-vasculaire. Elle ne diffère en effet chimiquement de l'adrénaline que par la disparition dans sa molécule du groupement phénolique en para (c'est le m-hydroxyphényl-1 méthylamino-2 éthanol) et possède, au degré près, les propriétés de l'hormone médullo-surrénale.

C'est ainsi qu'elle élève la pression artérielle à la fois parce qu'elle provoque une vaso-constriction dans la circulation générale et parce qu'elle stimule l'activité cardiaque. L'effet vaso-constricteur de la néosynéphrine offre même pour l'emploi thérapeutique l'avantage d'être plus soutenu que celui de l'adrénaline : KEYS et VIOLANTE (1942) prétendent en effet que, vingt minutes après l'introduction de néosynéphrine par voie veineuse, l'hypertension n'est pas totalement dissipée. S'il est vrai que l'action hypertensive de la néosynéphrine est un peu plus durable que celle de l'adrénaline, elle ne saurait cependant se comparer à celle des composés que nous étudions plus loin, éphédrine, amphétamine et chlorhydrate d'heptaminol. Nous avons, pour notre part, toujours vu le niveau tensionnel récupérer approximativement ses chiffres témoins trois à quatre minutes après la fin de l'injection intraveineuse de néosynéphrine. Quant à l'influence exercée par la néosynéphrine sur le cœur, signalons d'emblée qu'elle est certainement plus modeste que celle de l'adrénaline. D'une part, en effet, YOUNG, HANEY et

AUMANN (1940) ont montré que la néosynéprine n'augmente pas la cadence des contractions d'un cœur éterné à des doses où elle développe déjà un net effet presseur. D'autre part, GOLDBERG, COTTEN, DARBY et HOWELL (1953) n'ont pas enregistré, sous l'action de la néosynéprine, de renforcement notable des systoles cardiaques. Les propriétés chronotrope et inotrope positives sont donc plus réduites dans la molécule de la néosynéprine que dans celle de l'adrénaline. Nos propres résultats expérimentaux plaident également en faveur de cette particularité qui méritait d'être signalée avant leur exposé, on verra plus loin pourquoi.

Notre véritable objectif a été, en fait, de déterminer si la néosynéprine améliorerait ou non les conditions circulatoires du myocarde. Les ascensions du taux d'oxygène dans le sang veineux coronaire que nous avons antérieurement observées avec l'adrénaline et la noradrénaline nous inclinaient à présumer qu'en dépit du surcroît de travail que la néosynéprine était susceptible d'imposer au cœur, les besoins de celui-ci seraient néanmoins plus largement satisfaits. Cette présomption n'a pas été démentie.

En effet, c'est là un premier point, la néosynéprine accroît le flux sanguin coronaire dans des proportions considérables, aux doses il est vrai un peu élevées (50 à 300 $\mu\text{g/kg}$) où nous l'avons utilisée. Si l'augmentation de débit coronaire n'a pas dépassé à son maximum 41 % de la valeur initiale le 20 janvier 1961, 46 % le 22 novembre 1960 et 70 % le 17 mai 1960, elle a par contre atteint 139 % de la valeur initiale le 18 novembre 1960, 150 % le 20 décembre 1960 et même 196 % le 25 novembre 1960. En d'autres termes, dans ce dernier cas, la quantité de sang traversant le myocarde par unité de temps a approximativement triplé sous l'influence de la néosynéprine qui, au cours des huit expériences que nous avons effectuées, a toujours vivement intensifié la circulation coronaire (fig. 3).

Mais nous aurions été bien étonné qu'il en eût été autrement puisqu'il est déjà un facteur qui peut rendre compte d'une grande part de la stimulation circulatoire, l'élévation

de la pression aortique. La néosynéphrine est en effet une substance puissamment hypertensive : il n'est pas rare que, pendant la durée de son action qui, comme nous l'avons dit, survit peu à la fin de l'injection, la pression artérielle ait subi une augmentation égale et même supérieure à celle du débit coronaire. C'est ainsi que le 25 novembre 1960, la pression artérielle passe de 50 à 128 mm Hg et le 13 décembre 1960, de 40 à 160 mm Hg. Nous citons là toutefois les modifications les plus amples ; la plupart du temps, les chiffres tensionnels n'ont été que doublés ou même à peine.

Néanmoins, il est certain que les accroissements du débit circulatoire myocardique que nous avons enregistrés ressortissent avant tout à *un mécanisme passif* et non à une admission plus aisée du sang dans les vaisseaux coronaires. La résistance vasculaire coronaire a été effectivement très diversement influencée dans nos expériences. Si nous l'avons vue parfois déprimée, très notablement même comme le 20 décembre 1960 (chute à 53 % de ses chiffres initiaux), elle a été le plus souvent affectée dans le sens inverse puisque, nous venons de le signaler, l'élévation de la pression artérielle a fréquemment été supérieure à celle du débit coronaire : le rapport

$$\frac{\text{pression artérielle}}{\text{débit coronaire}}$$
 qui traduit la résistance vasculaire

coronaire s'est donc accru. C'est notamment le cas les 22 novembre et 13 décembre 1960, où ce rapport a passé les chiffres témoins respectivement de 160 % et 185 %. Il a cependant été d'ordinaire moins défavorablement influencé et, de toute façon son augmentation est constamment restée très inférieure à la hausse tensionnelle. C'est pourquoi le débit coronaire s'est toujours trouvé considérablement élevé sous l'influence de la néosynéphrine, soit que la réduction de la résistance vasculaire ait favorisé le jeu de l'accroissement de la pression aortique, soit que l'accroissement modéré de la résistance vasculaire n'ait pas réussi à faire obstacle aux effets mécaniques d'une ascension tensionnelle importante.

Il n'y a pas lieu toutefois de s'attarder sur les variations de la résistance vasculaire coronaire dans cette expérimen-

tation, car il n'est permis d'en tirer aucune conclusion quant au pouvoir réel de la néosynéphrine sur la paroi des artères coronaires. La résistance vasculaire coronaire est conditionnée, certes, par l'état de contraction de la musculature des vaisseaux coronaires, lui-même fonction de la présence de néosynéphrine dans le sang mais aussi du métabolisme cardiaque. Mais elle dépend également de la compression exercée par les fibres myocardiques sur les vaisseaux qui cheminent entre elles, l'importance fonctionnelle de cette compression étant subordonnée, d'une part, au nombre de contractions cardiaques par unité de temps et, d'autre part, à l'énergie de ces contractions. On aurait donc tort d'être surpris de l'évolution divergente de la résistance vasculaire coronaire suivant les expériences, car les facteurs nombreux qui la conditionnent ne se composent pas toujours de manière strictement identique.

Outre l'action qu'elle peut avoir directement sur la fibre lisse des coronaires, la néosynéphrine paraît en effet capable de modifier profondément la fréquence et la puissance des contractions cardiaques. Etant donné qu'elle élève le niveau tensionnel et qu'elle est une substance sympathomimétique, la puissance contractile du myocarde doit être renforcée par elle et peut-être le rythme des systoles est-il également accéléré. Mais ça serait compter sans les réactions réflexes suscitées par l'hypertension. En effet, si les pressions systoliques ventriculaires droites sont notablement amplifiées par la néosynéphrine (de 16 à 19 mm Hg le 16 décembre 1960, de 11 à 19 mm Hg le 20 décembre 1960 et de 17,5 à 22,5 mm Hg le 20 janvier 1961), le cœur présente en revanche un ralentissement de son rythme qui est parfois seulement bien marqué (de 196 à 168 systoles/minute le 16 décembre 1960, (tableau III), de 180 à 120 systoles/minute le 20 janvier 1961) et parfois même considérable (de 210 à 72 systoles/minute le 20 décembre 1960 (fig. 3). Ces résultats s'expliquent par le fait que la néosynéphrine, douée d'une action vasculaire intense, ne possède que des propriétés stimulantes assez discrètes du fonctionnement cardiaque (YOUMANS, HANEY et AUMANN, 1940 ; GOLDBERG, COTTEN, DARBY et HOWELL,

1953) ; celles-ci sont insuffisantes pour empêcher la violente réaction cardio-modératrice engendrée par la hausse tensionnelle de manifester ses effets, au moins sur la fréquence cardiaque.

De tels degrés de bradycardie réduisent évidemment, en présence de modestes accroissements de l'énergie systolique, le travail cardiaque, donc les dépenses métaboliques du cœur et nous avons effectivement constaté que la consommation

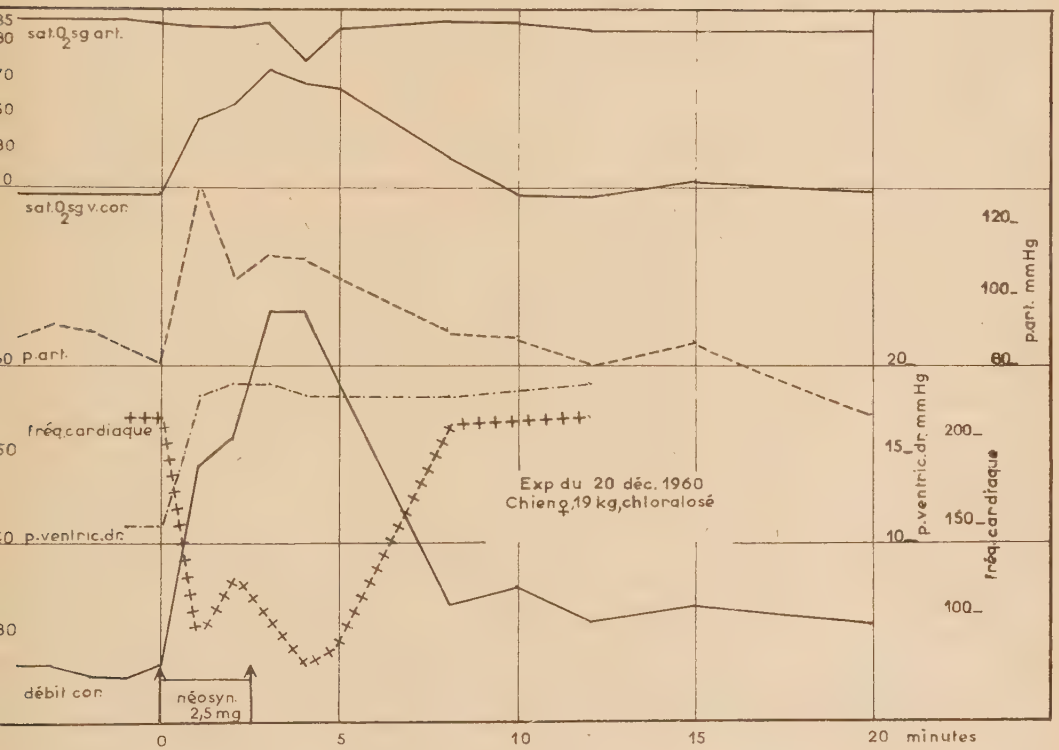


FIG. 3. — Effets de la néosynéphrine sur la nutrition myocardique. La néosynéphrine élève considérablement le débit coronaire pendant quelques minutes, tandis que la bradycardie réflexe, consécutive à l'hypertension, réduit les dépenses métaboliques du cœur. Il s'ensuit une ascension considérable de la saturation oxyhémoglobinée du sang veineux coronaire, témoin des meilleures conditions nutritives du myocarde.

TABLEAU III

Expérience du 16 décembre 1960. Chien mâle; 13 kg

Temps	Débit V. Cor. ml/mn	P. A. mm Hg	R.V. P D °o	Sat. O ₂ Sg. Art. °o	Sat. O ₂ Sg. V. Cor. °o	Consom O ₂ °o	Fréqu. card.	P.V.D. mm Hg
4	63	60	95	89	22	96		
3	63	60		88	22			
2	65	62	95	89	20	102	192	17,5
1	64	58		89	20			
Injection : néosynéphrine 2,5 mg en 45 sec.								
0	65	66	100	89	22	100	196	16
1	110	74		89	24		198	16
2	125	144	110	92	68	68	168	19
3	90	92		93	50		172	19
4	75	80	106	92	42	86		
5	70	70		91	37			
6	64	70	109	90	35	80	178	18,5
7	60	74		90	29			
8	60	66	110	89	33	77		
9	55	70		90	29			
10	55	68	123	90	29	76	174	16
11	54	72		90	31			
12	53	68	128	90	30	73		
13	52	70		90	28			
14	51	66	129	90	30	70		
15	51	66		90	29		166	15
16	51	72	141	90	29	71		

myocardique d'oxygène était constamment amoindrie pendant que le cœur était soumis à l'action de la néosynéphrine. La consommation d'oxygène tombe même transitoirement à des valeurs étonnamment basses : 31 % par exemple de sa valeur initiale le 17 mai 1960, 19 % le 18 novembre 1960, 13 % le 22 novembre 1960, 28 % le 25 novembre 1960, 21 % le 20 décembre 1960. Elle ne fléchit cependant pas au-dessous de 75 % le 13 décembre 1960, 68 % le 16 décembre 1960 et 53 % le 20 janvier 1961.

La bradycardie devrait certes, par la réduction du métabolisme cardiaque qu'elle implique, provoquer un resserrement des vaisseaux coronaires qui élèverait la résistance vasculaire. Mais, en allongeant le temps relatif qui est occupé par les diastoles, elle diminue aussi l'obstacle qu'opposent les contractions cardiaques à la circulation du sang dans les vaisseaux coronaires. Ces deux effets contraires se contrebalancent ; la résistance faite au flux sanguin n'est pas amplement modifiée et, devant l'ascension très prononcée de la pression aortique, le débit coronaire s'accroît.

Comme les besoins du myocarde sont simultanément restreints, le sang veineux coronaire s'enrichit sans nul doute en principes nutritifs et notamment en oxygène, puisque ceux-ci sont dès lors offerts au myocarde largement en excès. Effectivement, l'enrichissement en oxygène du sang veineux coronaire est si important qu'il se manifeste à l'observateur par un rapide changement de coloration. L'analyse oxymétrique a naturellement toujours confirmé l'impression visuelle. Voici quelques chiffres qui parlent éloquentement à ce sujet : le degré de saturation en oxygène du sang veineux coronaire s'élève le 17 mai 1960 de 9 à 75 %, le 18 novembre 1960 de 35 à 85 %, le 22 novembre 1960 de 19 à 85 %, le 25 novembre 1960 de 16 à 86 %, le 13 décembre 1960 de 19 à 62 %, le 16 décembre 1960 de 22 à 68 %, (tableau III), le 20 décembre 1960 de 6 à 76 %, (fig. 3), enfin le 20 janvier 1961 de 40 à 70 %. L'augmentation de l'oxygénation du sang veineux coronaire est toutefois assez brève, mais comme sont brefs tous les effets de la néosynéphrine, lorsque cette substance est injectée par voie intraveineuse (fig. 3). Elle dure cependant autant que les effets hypertenseurs et l'on a donc le moyen de la prolonger par l'injection lente, voire continue.

Les chiffres d'accroissement du taux d'oxygène dans le sang veineux coronaire que nous avons obtenus sont en accord avec ceux que rapportent LOCHNER, MERCKER et SCHURMEYER (1956). Ils sont toutefois nettement supérieurs à ceux que citent GAVEND (1958) et MERCIER, GAVEND, GAVEND et MERCIER (1959), mais ces derniers auteurs ont

mis en œuvre des doses moindres de néosynéphrine (20 à 50 $\mu\text{g/kg}$).

Or, l'enrichissement du sang veineux coronaire en oxygène nous est apparu d'autant plus net que l'hypertension et la bradycardie réflexe qui en est le corollaire sont elles-mêmes plus accentuées. Si donc la néosynéphrine, introduite dans l'organisme entier, permet à la fois d'intensifier l'apport de principes nutritifs au myocarde et de restreindre les besoins de celui-ci, ce qui assure une marge beaucoup plus large pour la satisfaction des exigences métaboliques, c'est surtout parce que dans cette molécule coexistent des propriétés hypertensives très vives avec des propriétés stimulantes cardiaques assez modestes. Le jeu conjugué de l'hypertension et de la bradycardie réactionnelle réalise des conditions éminemment favorables pour l'irrigation myocardique.

CHAPITRE V

ÉPHÉDRINE

Substance naturelle, d'ailleurs reproduite par synthèse, l'éphédrine partage jusqu'à un certain point les propriétés de l'adrénaline. Ses actions dans l'organisme sont, en effet, d'une façon générale, qualitativement semblables à celles de l'hormone médullo-surrénale ; elles ne leur sont cependant pas superposables. C'est ainsi que, pour rester dans le domaine cardio-vasculaire, l'éphédrine provoque, comme l'adrénaline, une hypertension et une stimulation cardiaque. Toutefois, si ce dernier effet est bien marqué, comme en témoignent l'accélération du cœur et l'augmentation du débit cardiaque (STARR, GAMBLE, MARGOLIES, DONAL, JOSEPH et EAGLE, 1937 ; RANGES et BRADLEY, 1943 ; GOLDBERG, COTTEN, DARBY et HOWELL, 1953 ; GAVEND, 1958), l'élévation tensionnelle engendrée par l'éphédrine revêt en revanche un type très différent de l'hypertension adrénalinique. Alors que l'adrénaline détermine un brusque clocher hypertensif qui peut transitoirement doubler la valeur de la pression artérielle, on assiste, après l'injection intraveineuse d'éphédrine, à une ascension beaucoup moins brutale du niveau tensionnel qui, même pour des doses assez importantes, demeure en plateau à quelques centimètres de mercure seulement au-dessus du niveau initial. Aussi, tandis que le déclenchement d'une bradycardie réflexe est de règle avec l'adrénaline et, plus encore, avec l'artérénol dont le pouvoir hypertenseur dans l'organisme entier est plus considérable, l'éphédrine, moins vaso-constrictive que les substances précédentes précipite au contraire les battements cardiaques, lorsqu'elle n'est pas administrée à des doses excessives. Or,

nous avons insisté sur le rôle éminemment favorable que joue dans la nutrition myocardique la lenteur du rythme cardiaque à propos de l'adrénaline et de la noradrénaline mais surtout à propos de la néosynéphrine dont l'action bradycardisante s'explique par la conjonction de propriétés vaso-pressives accentuées et de propriétés stimulantes cardiaques modérées. Comme l'éphédrine ne possède généralement pas la même influence que les composés précédents sur la fréquence cardiaque, il était important d'examiner son retentissement sur la nutrition myocardique.

Constater, comme l'ont fait dès 1933 STOLAND et GINSBERG, que même chez l'animal entier, l'éphédrine accroît le débit sanguin coronaire n'offre pas de difficultés majeures. Au cours des six expériences que nous avons consacrées à l'éphédrine, nous avons en effet toujours observé l'intensification du flux sanguin coronaire sous l'influence de l'éphédrine, injectée, comme les autres composés étudiés, par voie intraveineuse à des doses voisines des doses thérapeutiques, c'est-à-dire comprises, en l'occurrence, entre 0,5 et 1,2 mg/kg. Le 20 janvier 1961 par exemple, où la dose administrée était précisément la dose maxima que nous venons de citer, 1,2 mg/kg, le débit coronaire a été approximativement triplé par l'éphédrine et, il importe de le remarquer, il le demeurerait près d'une demi-heure après l'injection. Il est effectivement bien connu que l'éphédrine n'est pas rapidement détruite dans l'organisme, comme le sont l'adrénaline, l'artérénol et même la néosynéphrine. Aussi, fût-elle introduite directement dans le courant circulatoire, elle prolonge ses effets pendant un temps très notable qui fréquemment atteint l'heure et parfois la dépasse. Ce temps est toutefois fonction de la dose administrée, comme l'est d'ailleurs l'intensité de son action : dans la plupart des autres expériences où la dose d'éphédrine utilisée a été moindre, l'accroissement circulatoire approchait seulement des deux tiers du débit initial (29 novembre et 20 décembre 1960, 7 mars 1961). Il a même été moins ample encore le 14 mars 1961 (à peine 30 % du débit initial (fig. 4), et extrêmement discret le 2 décembre 1960.

L'augmentation du débit du sinus veineux coronaire est

évidemment parallèle à l'ascension tensionnelle qui se manifeste après administration d'éphédrine, sans que l'on doive pour autant en conclure que l'action mécanique de l'hypertension peut revendiquer à elle seule l'intensification de la circulation à travers le myocarde. En effet, l'élévation de la pression artérielle est restée très inférieure à l'accroissement du débit coronaire les 29 novembre 1960, 20 décembre 1960 et 20 janvier 1961 où les chiffres tensionnels passent respectivement de 58 à 60 mm Hg, de 60 à 90 mm Hg (tableau IV) et de 36 à 64 mm Hg. Un fléchissement de la résistance vasculaire coronaire a donc contribué, en ces circonstances, à l'accroissement du débit circulatoire myocardique : pendant toute la durée de l'action de l'éphédrine, ce facteur a effectivement varié de 50 à 75 % de sa valeur initiale. Il n'en est pas moins vrai que, dans les autres expériences (2 décembre 1960, 7 mars et 14 mars 1961), c'est la hausse tensionnelle qui est le seul élément responsable de l'augmentation de débit coronaire, puisque celle-ci est inférieure à celle-là et que la résistance vasculaire est en conséquence accrue, notamment jusqu'à 147 % de ses chiffres témoins le 2 décembre 1960. Nous retrouvons ici les différences que nous avons déjà notées avec la néosynéphrine, dans le sens même de la variation subie par la résistance du réseau vasculaire coronaire selon les expériences. Nous ne reviendrons pas sur l'intrication complexe des facteurs (action propre de l'agent pharmacodynamique sur la paroi des artères coronaires, retentissement du métabolisme cardiaque sur le tonus de cette paroi, incidence mécanique des modifications de rythme et d'amplitude des contractions cardiaques sur la circulation du sang dans les vaisseaux nourriciers du myocarde, etc.) qui rend compte de l'évolution de la résistance vasculaire dans des directions opposées suivant les cas, sous l'influence des sympathomimétiques.

Peu importe d'ailleurs le devenir de la résistance vasculaire coronaire, qui, répétons-le, ne peut nous renseigner sur les effets directs qu'exerce l'éphédrine sur la musculature pariétale des artères coronaires. L'essentiel est de savoir que, du fait de l'hypertension, aidé ou non par un fléchissement de la

résistance vasculaire, le débit coronaire s'accroît et, d'établir si cet accroissement circulatoire correspond ou non, comparativement à ses besoins, à une fourniture plus abondante de principes nutritifs au myocarde. Or, une constatation mérite d'être soulignée d'emblée à cet égard : l'éphédrine, bien loin de réduire constamment, comme la néosynéphrine, la consommation cardiaque d'oxygène, l'exagère au contraire la plupart du temps (jusqu'à 153 % de sa valeur initiale le

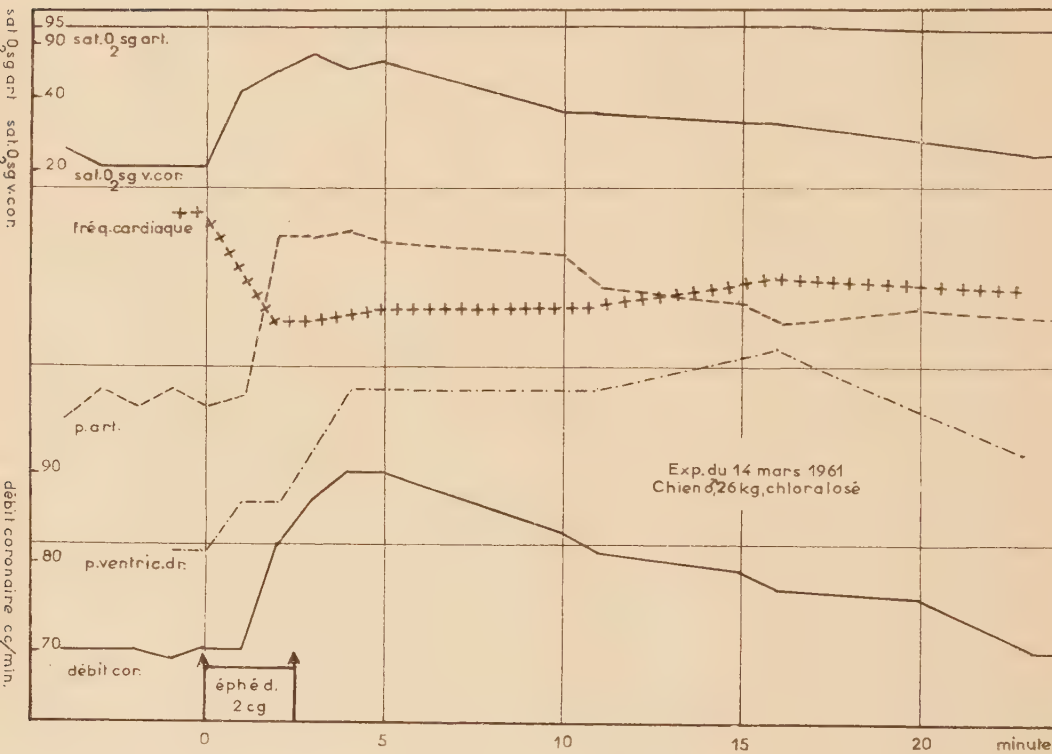


FIG. 4. — Effets de l'éphédrine sur la nutrition myocardique. Sous l'influence de l'éphédrine comme sous celle des substances précédentes, on observe une élévation des degrés de saturation en oxygène du sang veineux coronaire. Cette élévation, moins prononcée, est en revanche plus durable, comme l'intensification circulatoire. Elle s'explique encore par la coexistence de cette dernière avec un ralentissement cardiaque réducteur des besoins nutritifs du myocarde.

29 novembre 1960, 161 % le 20 décembre 1960 (tableau IV), 167 % le 7 mars 1961 et même 264 % le 20 janvier 1961). Cette dernière expérience se remarquant précisément par l'ampleur de l'accroissement du débit coronaire, n'est-ce

TABLEAU IV

Expérience du 20 décembre 1960. Chien femelle; 19 kg

Temps	Débit V. Cor. ml/mn	P.A. mm Hg	R.V. P/D %	Sat. O ₂ Sg. Art. %	Sat. O ₂ Sg. V. Cor. %	Consom O ₂ %	Fréqu. card.	P.V.D. mm Hg
4	33	74	112	85	9	114		
3	31,9	70		85	10			
2	30,8	66	107	84	9	105		
1	29,7	64		84	9			
Injection : éphédrine 2 cg en 3 mn 29 sec.								
0	29,7	60	100	84	10	100	210	16,75
1	36,3	60		84	10		174	27
2	49,5	80	80	84	38	103	186	27
3	47,3	82		84	15		140	27,75
4	44	90	102	83	28	110	220	27,5
5	46,2	70		83	9			
6	46,2	70	75	83	7	159		
7	46,2	72		82	7			
8	47,3	70	73	82	7	161		
9	45,1	66		82	9			
10	46,2	64	69	82	10	151	232	29
11	46,2	62		82	10			
12	44	62	70	82	10	144		
13	44	60		82	8			
14	44	58	65	82	8	148		
15	44	54		82	8			
16	44	54	61	81	8	146		
17	44	56		81	10			
18	45,1	56	62	81	10	145		
19	51,7	40		81	10			
20	48,4	42	43	82	10	158		
21	46,2	40		81	9			
22	46,2	42	45	83	9	155		
23	48,4	44		83	9			
24	47,3	44	46	82	9	157		

pas là l'indice que l'activation du métabolisme cardiaque et la vaso-dilatation coronaire qui en résulte, jouent un rôle fondamental dans les accroissements de débit circulatoire myocardique engendrés par l'éphédrine ?

Effectivement, l'éphédrine, plus durablement mais moins intensément hypertensive que les sympathomimétiques précédemment étudiés, n'amène pas aussi aisément l'apparition d'une bradycardie réflexe, d'autant plus que celle-ci rencontre pour se manifester l'obstacle représenté par les nettes propriétés cardio-accélératrices de l'alkaloïde. Aussi, la pression systolique ventriculaire droite est-elle toujours bien plus accrue par l'éphédrine qu'elle ne l'était par la néosynéphrine : elle s'élève par exemple de 16,75 à 29 mm Hg le 20 décembre 1960, de 10 à 25 mm Hg le 20 janvier 1961, de 27,5 à 50 mm Hg le 14 mars 1961 et, ce qui emporte la conviction d'un renforcement considérable de la puissance contractile du myocarde, de 15 à 60 mm Hg le 7 mars 1961. Mais, d'autre part, le rythme cardiaque se trouve également souvent influencé dans le même sens positif, quoique moins intensément : il s'accélère cependant, le 20 janvier 1961, de 150 à 220 systoles/minute et, le 7 mars 1961, de 180 à 252 systoles/minute. Ce n'est donc plus régulièrement comme avec la néosynéphrine, mais occasionnellement ou transitoirement que l'on observe de la bradycardie avec l'éphédrine. Le 20 décembre 1960 par exemple (cf. tableau IV), le rythme cardiaque est certes déprimé de 210 à 140 systoles/minute par l'éphédrine, mais de façon fugace : il remonte à 220 systoles/minute dès la quatrième minute après le début de l'injection pour poursuivre ensuite son ascension. Il n'est de divergence nette que dans l'expérience du 14 mars 1961 (fig. 4) où l'éphédrine a entraîné un ralentissement cardiaque très accusé (de 210 à 88 systoles/minute) et durable : il n'avait pas entièrement cédé 28 minutes après l'injection. A ce moment précis, la fréquence cardiaque ne dépassait pas 144 systoles/minute. Cette expérience est, par ailleurs la seule, comme cela se conçoit, dans laquelle les effets cardio-modérateurs réflexes et cardio-accélérateurs directs se sont composés de telle sorte que la consommation myocardique d'oxygène a

été sensiblement amoindrie, éventualité qui constituait la règle avec la néosynéphrine. Il ne fait aucun doute que la prédominance, dans la molécule de l'éphédrine, des effets stimulants cardiaques sur les effets vaso-presseurs ne soit à l'origine de l'activation que subissent habituellement les phénomènes métaboliques à l'intérieur du myocarde sous son influence.

Nous voudrions toutefois attirer l'attention sur une cause d'erreur possible dans ce type d'expérimentation. Etant donné la sensibilité maxima des zones réflexogènes baro-sensibles vasculaires pour des pressions artérielles physiologiques, il est d'autant plus facile pour une substance hypertensive de susciter l'apparition d'une bradycardie réflexe que le niveau tensionnel initial est plus proche de chiffres rigoureusement normaux. Or, le niveau tensionnel est d'ordinaire sensiblement plus bas chez les animaux de nos expériences qui ont subi des manœuvres opératoires thoraciques et dont une part, restreinte il est vrai mais non absolument négligeable, de la masse sanguine est extériorisée de l'organisme. Il n'est donc pas interdit de supposer que, dans des conditions parfaitement physiologiques, l'éphédrine parviendrait plus fréquemment, en dépit de son action chronotrope positive intense, à mettre en jeu de la bradycardie et que, par conséquent, son effet sur la circulation coronaire s'apparenterait davantage à celui de la néosynéphrine. Pour étayer cette hypothèse, l'expérience du 14 mars 1961, la seule où l'éphédrine se soit réellement montrée bradycardisante et ait réduit la consommation cardiaque d'oxygène, ce fut précisément celle dont le niveau tensionnel initial fut le plus élevé (124 mm Hg), (fig. 4). Il n'en reste pas moins que, dans des circonstances expérimentales identiques, la néosynéphrine, douée d'une action vaso-constrictive plus énergique, produit régulièrement une bradycardie et une restriction des dépenses myocardiques, alors que l'éphédrine ne le fait qu'occasionnellement. La distinction que nous sommes conduit à établir entre les effets de ces deux produits sur la circulation coronaire est donc fondée.

L'administration d'éphédrine est effectivement loin d'être

aussi constamment profitable à la nutrition du myocarde que l'administration de néosynéphrine. Ce n'est que dans 50 % des cas (expériences des 20 décembre 1960, 20 janvier et 14 mars 1961) que nous avons constaté un enrichissement appréciable du sang veineux coronaire à la suite de l'injection d'éphédrine. Encore cet enrichissement est-il beaucoup plus modéré qu'avec la néosynéphrine, puisque le degré de saturation en oxygène du sang veineux coronaire n'accuse une ascension que de 18 à 30 % le 20 décembre 1960 et de 22 à 45 % le 20 janvier 1961. Le 14 mars 1961, il s'élève cependant de 21 à 52 % (fig. 4). Mais ce jour est précisément celui où nous avons enregistré une très nette bradycardie, de même que le 20 décembre 1960 c'est exactement au moment du ralentissement cardiaque très fugace dans cette expérience que s'est manifestée l'ascension du taux d'oxygène dans le sang veineux coronaire ; cette ascension a en outre immédiatement disparu avec l'accélération du rythme du cœur (tableau IV). Ces constatations soulignent une nouvelle fois le rôle fondamental de la bradycardie réflexe à l'origine des élévations de la teneur en oxygène du sang veineux coronaire, donc des améliorations des conditions circulatoires myocardiques. Cependant, ce rôle, pour capital qu'il soit, n'est pas absolument exclusif : nous n'en voulons pour preuve que l'expérience du 20 janvier 1961, où, la saturation oxyhémoglobinée du sang veineux coronaire est passée de 22 à 45 % malgré l'accélération et le renforcement des contractions cardiaques. C'est de la même façon d'ailleurs que nous avons vu, chez l'animal vagotomisé, l'adrénaline et la noradrénaline enrichir encore sensiblement, quoique beaucoup plus discrètement, le sang veineux coronaire en oxygène en dépit du surcroît d'effort qu'elles réclament alors du cœur (JOURDAN, FAUCON et CRETIN, 1959). Il y a lieu néanmoins de retenir qu'en règle générale, lorsque n'intervient pas, concurremment avec l'hypertension, la bradycardie, facteur d'épargne du travail cardiaque en même temps qu'élément favorable à la circulation du sang dans les vaisseaux coronaires, l'augmentation de la consommation myocardique d'oxygène consécutive à l'exagération du travail cardiaque

absorbe pratiquement tout le bénéfice que devrait tirer le myocarde de l'intensification circulatoire. L'oxygénation du sang efférent de la circulation coronaire demeure en effet les 29 novembre 1960, 2 décembre 1960 et 7 mars 1961 à peu près inchangée ; aucun avantage n'est donc résulté, en l'occurrence, pour la nutrition myocardique, de l'administration d'éphédrine. Ces derniers résultats s'accordent avec ceux que rapportent GAVEND (1958), MERCIER, GAVEND, GAVEND et MERCIER (1959), au vu des chiffres obtenus au cours de deux expériences.

Ils ne représentent pas cependant une règle absolue. L'éphédrine est encore susceptible, comme les sympathomimétiques précédemment étudiés, d'apporter un bénéfice réel au myocarde, en ce qui concerne sa nutrition : elle le fait toutefois bien plus rarement. Cette conclusion est à mettre en relation avec les moindres capacités de l'éphédrine, plus cardio-stimulante que vaso-constrictive, à engendrer de la bradycardie réflexe qui, nous l'avons dit, est un facteur essentiel dans les enrichissements en oxygène du sang veineux coronaire déterminés par l'adrénaline, la noradrénaline et singulièrement la néosynéphrine.

CHAPITRE VI

AMPHÉTAMINE

L'amphétamine est un sympathomimétique imparfait, dont la propriété majeure est une action très marquée sur le système nerveux central. Ses effets cardio-vasculaires n'en ont pas moins intéressé certains auteurs. C'est ainsi que GOLD-BERG, COTTEN, DARBY et HOWELL précisent en 1953 que, chez le Chien vagotomisé, l'injection d'amphétamine augmente la fréquence cardiaque et la force contractile du cœur dans une mesure à peu près égale à celle de l'adrénaline. En 1958, GAVEND (Thèse Marseille) a obtenu des résultats comparables et, à côté de l'hypertension et de l'accroissement de l'énergie systolique, il objective une élévation de la consommation myocardique d'oxygène parallèle à un accroissement du débit coronaire. Aussi, selon ce même auteur, l'oxygénation du sang veineux coronaire ne s'accroît-elle pas sous l'influence de l'amphétamine, mais a-t-elle plutôt tendance à baisser.

Quant à nous, nous nous sommes également attaché à l'étude de l'action de l'amphétamine sur la circulation coronaire en opérant sur le cœur *in situ*. Au cours de notre expérimentation nous avons pratiqué une série de cinq injections intraveineuses de tartrate d'amphétamine dextrogyre aux doses de 0,3 à 0,8 mg/kg. Tous nos essais se sont traduits par des résultats similaires : partout ce fut la même et indiscutable ascension du débit coronaire. En effet, si le 14 février 1961, le flux coronaire s'est enflé jusqu'à atteindre, à la quatrième minute, 166 % de sa valeur initiale, la hausse la moins forte, le 13 avril 1961, n'en a pas moins été de 80 %. Ailleurs, les taux d'accroissement sont proches de ceux du 13 avril 1961 : 81 % les 21 février et 9 mai 1961 et 83 % le 28 février 1961.

Nous pouvons donc bien parler d'augmentations importantes du débit coronaire et ces résultats concordent avec ceux qu'expose GAVEND qui, pour une dose moyenne de 0,1 mg/kg, a enregistré des hausses du flux sanguin coronaire variant de 50 à 70 %. Cet effet, assez remarquable par sa valeur, présente, en outre, l'intérêt de s'étaler sur un laps de temps supérieur à vingt minutes. Mais que traduit-il ?

Pour le savoir nous avons observé le comportement de l'amphétamine vis-à-vis des divers facteurs susceptibles d'accroître le débit coronaire, en premier lieu vis-à-vis des modifications tensionnelles dont la participation déterminante aux fluctuations du débit coronaire n'est plus à prouver.

Au cours de cette expérimentation, nous n'avons pas enregistré d'écarts très importants, selon les expériences, dans les variations tensionnelles puisque l'échelonnement des valeurs d'accroissement se fait entre 6 mm Hg pour l'ascension la plus faible et 34 mm Hg pour la plus forte. La moyenne des élévations tensionnelles s'établit à 20 mm Hg. Cela paraît bien modeste si l'on veut bien se reporter et comparer aux résultats obtenus dans les mêmes conditions par l'injection d'adrénaline, de noradrénaline ou de néosynéphrine. L'originalité du produit, remarquons-le encore, est la prolongation de son effet pendant plus de vingt minutes.

De ces premières constatations, il ressort que le débit coronaire augmente relativement plus que la pression carotidienne. Puisque sous l'influence de son injection la résistance vasculaire faiblit, l'amphétamine exerce-t-elle une action dilatatrice directe sur les vaisseaux coronaires ? L'abaissement de la résistance vasculaire est en effet considérable, jusqu'à 40 % de ses chiffres initiaux. Le relâchement vasculaire se produit malgré des interventions contraires car l'amphétamine renforce l'énergie systolique et accélère le rythme cardiaque (fig. 5). Celui-ci, en raccourcissant la diastole, réduit le temps favorable à la circulation du sang dans les coronaires ; celle-là, en comprimant davantage les vaisseaux, gêne leur expansion. L'enregistrement des pressions systoliques ventriculaires droites nous permet de juger de l'évolution de ces facteurs,

tandis qu'agit l'amphétamine. C'est ainsi qu'au cours de l'expérience du 21 février 1961, à partir d'une valeur initiale de 20 mm Hg, la pression systolique ventriculaire droite s'est élevée à 45 mm Hg à la sixième minute et sa valeur était encore de 35 mm Hg à la treizième minute. L'accélération cardiaque est également très marquée, le rythme passant de 134 à 222 systoles par minute (fig. 5). Le 14 février 1961, nous avons assisté à des phénomènes en tous points comparables avec un gain de 109 % de l'énergie systolique sur les chiffres de base, alors que l'augmentation de la fréquence cardiaque atteignait 52 systoles par minute à son maximum. Nous avons observé des variations semblables dans les autres expériences ; le tableau des chiffres de l'expérience du 9 mai 1961 illustre bien ce que nous avançons (tableau V).

Pour que fléchisse la résistance vasculaire coronarienne en dépit de ces influences adverses, sans doute l'obstacle opposé à l'écoulement du sang par la musculature pariétale des vaisseaux coronaires elle-même, est-il considérablement réduit. Mais avant d'imputer cette réduction à l'action directe de l'amphétamine, encore faut-il éliminer l'incidence du chimisme myocardique sur la contraction tonique des artères nourricières du cœur. Nous venons d'insister sur le retentissement mécanique de l'accélération et du renforcement des contractions cardiaques sur la progression du sang dans le réseau coronaire. Oublier la répercussion chimique de ces facteurs risquerait de conduire à une grave erreur d'interprétation, car ceux-ci tendent aussi, par la libération de métabolites en excès, à majorer le débit coronaire. Si telle est l'explication, parallèlement à l'intensification circulatoire, nous devons observer une activation des oxydations myocardiques, c'est-à-dire une hausse de la consommation d'oxygène. Toutes les expériences la montrent considérable. Dans l'expérience du 14 février 1961, par exemple, elle passe de 100 à 216 % ; dans celle du 21 février 1961 (fig. 5), l'accroissement a atteint 81 % à sa valeur la plus forte. Les autres résultats sont compris entre 77 et 87 %. Ces constatations obligent à penser en définitive que la part de l'influence directe

de l'amphétamine sur le calibre des vaisseaux coronaires est très réduite et ce n'est pas le degré de saturation en oxygène du sang veineux coronaire qui infirme ces conclusions. Les variations y sont en effet très faibles. Au cours de nos cinq essais, quatre fois la saturation oxyhémoglobinée est restée stable, les variations s'inscrivant dans des limites de 4 %. Le myocarde consomme donc l'apport supplémentaire d'oxygène fourni par l'activation de la circulation qui ne fait que couvrir des besoins accrus. Le graphique (fig. 5), témoigne

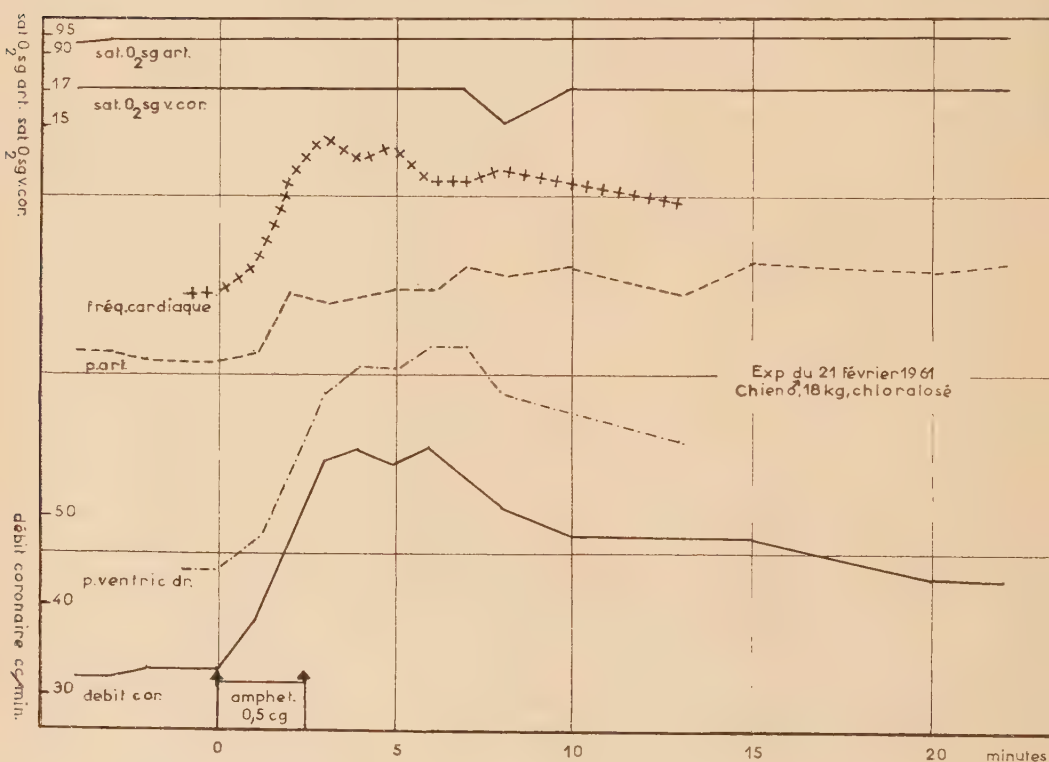


FIG. 5. — Effets de l'amphétamine sur la nutrition myocardique. L'amphétamine, qui accroît le débit coronaire à peu près comme l'éphédrine, n'enrichit généralement pas le sang veineux coronaire en oxygène. Mais on remarquera que les contractions cardiaques s'accroissent en même temps que s'élève la pression systolique ventriculaire droite, témoin de leur énergie. Les dépenses métaboliques du myocarde sont donc très exagérées.

bien de la stabilité de l'oxygénation du sang veineux coronaire mise en défaut une seule fois le 14 février 1961. Cette expérience nous a révélé en effet une ascension du degré de saturation en oxygène de 17 % à la cinquième minute suivant l'injection.

TABLEAU V

Expérience du 9 mai 1961. Chien mâle; 12,5 kg

Temps	Débit V. Cor. ml/mn	P.A. mm Hg	R.V. P/D %	Sat. O ₂ Sg. Art. %	Sat. O ₂ Sg. V. Cor. %	Consom O ₂ %	Fréqu. card.	P.V.D. mm Hg
4	20	60	111	89	9	92		
3	22	60		89	9			
2	22	62	103	88	11	101		
1	22	62		88	9		164	12,5
Injection : amphétamine 1 cg en 1 mn								
0	22	60	100	88	9	100	162	12,5
1	38	80		88	10		216	32,5
2	40	72	66	88	10	179	230	35
3	36	66		89	10		222	35
4	40	70	62	88	10	179	222	35
5	40	70		88	12			
6	40	70	62	88	12	174		
7	40	70		88	13			
8	38	68	62	89	11	170	216	27,5
9	35	66		89	15			
10	40	72	66	89	13	174		
11	36	68		89	13			
12	35	66	66	88	14	148		
13	38	70		89	12			
14	35	68	70	89	12	154	220	27,5
15	32	66		89	11			
16	35	68	70	89	11	157		
17	33	68		90	11			
18	30	66	77	89	11	134		
19	31	62		90	12		210	25
20	33	66	74	89	10	150		
21	33	66		89	11			
22	33	66	74	89	12	146		

Nous sommes évidemment frappé par la discordance de ces résultats, tant de consommation cardiaque d'oxygène que de saturation oxyhémoglobinée du sang veineux coronaire avec ceux que nous avons obtenus par injection d'adrénaline, de noradrénaline ou de néosynéphrine. A notre sens, la raison essentielle qui rend compte de cette différence apparaît à l'examen des variations de la pression artérielle. En l'élevant considérablement, ces derniers agents pharmacodynamiques suscitent par mécanisme réflexe une bradycardie importante qui, en elle-même, favorise mécaniquement l'augmentation du débit coronaire et combat en outre l'action directe stimulante de ces produits sur le cœur. Le ralentissement cardiaque permet en bref au myocarde d'être plus abondamment pourvu en oxygène, avec des besoins inférieurs. L'amphétamine engendre bien aussi une élévation tensionnelle, mais insuffisante pour que la bradycardie réflexe contrebalance efficacement l'effet de la drogue sur l'activité myocardique. C'est pourquoi l'ascension du flux coronaire est alors intimement liée à la consommation cardiaque d'oxygène, dont l'intensification résulte du renforcement et de la précipitation des contractions.

CHAPITRE VII

HEPTAMINOL

L'heptaminol, qui peut être considéré comme un sympathomimétique, bien qu'il s'agisse d'un amino-alcool aliphatique, a retenu notre attention pour son action sur la circulation coronaire et nous avons recherché si, après son injection, le myocarde présentait des signes d'une amélioration des conditions circulatoires, ce qui était fort plausible. De l'étude de travaux antérieurs, en effet, il ressort que l'heptaminol, grâce à une action directe sur les tuniques vasculaires, est capable d'augmenter le débit coronaire. Ce phénomène a été prouvé sur le cœur isolé et perfusé par MARSH et HERING (1951). Mais l'accroissement du flux coronaire n'est pas la seule marque de son intervention, puisque LOUBATIÈRES (1949) d'une part, CORABŒUF et BOISTEL (1953) d'autre part, signalent une augmentation de la force des contractions et une accélération du cœur. Ces résultats posent déjà le problème, rencontré tout au long de notre exposé, de l'origine des accroissements du débit circulatoire myocardique. Sachant le rôle possible du travail cardiaque dans ces accroissements, nous essaierons de préciser la part qui revient à l'action propre du produit et la part à verser à l'actif du métabolisme myocardique, à l'origine des activations circulatoires.

Notre expérimentation, qui a porté sur un nombre total de six injections intraveineuses, nous permet d'affirmer l'influence de l'heptaminol sur l'irrigation myocardique. Les accroissements du flux coronaire consécutifs à l'introduction dans l'organisme de cet agent pharmacodynamique sont relativement importants : le résultat le moins favorable ne s'est-il pas traduit par l'augmentation non négligeable de

42 % du débit coronaire le 13 janvier 1961 ? Au cours de trois autres administrations du produit, nous avons obtenu des hausses du flux coronaire de 54 % le 4 mai, 55 % le 25 avril et 72 % le 11 avril. Le graphique du 2 mai 1961 (fig. 6), montre une élévation considérable. De 30 ml/mn, le flux coronaire a atteint, à sa valeur la plus haute, 76 ml/mn ; le bénéfice est donc de 137 % par rapport aux minutes précédant l'injection. Enfin le 15 mai 1961 (tableau VI), le débit coronaire a crû de 108 %. Les effets circulatoires coronariens de l'heptaminol, injecté à la dose moyenne de 6,5 mg/kg, se sont en outre prolongés de 15 à plus de 40 minutes, rappelant par leur durée l'amphétamine plus que l'adrénaline ou la néosynéphrine.

La comparaison est-elle toujours valable pour les modifications subies par la pression artérielle ? L'administration de l'agent pharmacodynamique ne produit, en fait, pas de fluctuations considérables du niveau tensionnel. Au cours de cinq expériences, dont celle qui est représentée par le tableau de chiffres du 15 mai 1961 (tableau VI), les changements se sont inscrits dans des limites assez faibles : 10 mm Hg dans le sens d'une élévation. Une seule des injections de la substance s'est accompagnée d'un effet inverse : le 2 mai 1961 (fig. 6), celle-ci a provoqué un abaissement de la pression artérielle de 16 mm Hg à la troisième minute, réduit d'ailleurs à 4 mm Hg à la septième minute. Nous ferons toutefois remarquer, et le graphique (fig. 6) en fait foi, qu'au moment de l'injection, la pression artérielle avait une légère tendance à baisser ; nous hésitons par conséquent à rapporter l'hypotension constatée aux propriétés du produit injecté. Nous pouvons donc conclure, après cette étude des modifications tensionnelles, que celles-ci ne jouent presque aucun rôle dans le déterminisme de l'augmentation du débit coronaire, par leurs effets mécaniques, puisque, contrairement aux substances précédemment étudiées, l'heptaminol, en injection intraveineuse, ne provoque pas d'hypertension notable.

Nous restons donc en quête des facteurs responsables de l'activation circulatoire. L'étude de la résistance vasculaire

coronarienne présente peut-être peu d'intérêt, puisqu'elle nous laisse dans l'ignorance de l'influence réelle du produit sur la paroi des vaisseaux coronaires ; nous avons dit antérieurement pourquoi. Cependant, constatons qu'elle a régulièrement diminué, les chutes étant à peu près comparables, quant à leur importance, aux accroissements du flux coronaire, puisque, nous l'avons dit, le niveau tensionnel reste pratiquement fixe... C'est ainsi que, le 2 mai 1961, elle est tombée de 100 % à 35 % et le 15 mai 1961 (tableau VI), de 100 à 47 %. Dans l'expérience du 13 janvier 1961, elle ne s'abaisse toutefois qu'à 90 %. Néanmoins, en l'absence d'ascension notable de la pression artérielle, c'est évidemment la chute de la résistance vasculaire qui est responsable de l'augmentation du débit circulatoire. Il reste à savoir si cette diminution de la résistance vasculaire provient directement des propriétés de l'heptaminol ou si elle résulte d'une élévation du métabolisme cardiaque, consécutive elle-même à un accroissement du travail cardiaque.

Or, différents auteurs, que nous avons cités plus haut, ont effectivement décrit des augmentations de la puissance contractile du myocarde sous l'effet de l'heptaminol. Nous étudierons ces modifications grâce à l'enregistrement des pressions systoliques ventriculaires droites. L'injection par la veine saphène de l'agent pharmacodynamique renforce toujours énormément la contraction du ventricule droit. La courbe des pressions ventriculaires du 2 mai 1961 atteint, par exemple, à la deuxième minute, la valeur de 50 mm Hg, alors qu'elle demeurerait à 20 mm Hg avant l'administration du produit. (fig. 6). Dans le même temps, le cœur s'est accéléré mais plus faiblement : 30 systoles/minute. Le tableau de chiffres est, à cet égard, aussi suggestif puisque le 15 mai 1961 (tableau VI), le maximum d'accroissement de la force des contractions se chiffre à 166 %, pour une accélération cardiaque de 52 systoles/minute. L'ensemble des résultats des six expériences témoigne du retentissement considérable de l'administration d'heptaminol sur le travail cardiaque, car après quatre des injections, l'énergie systolique s'est amplifiée d'une valeur égale ou supérieure à 100 %. La

fréquence cardiaque s'est également accrue, plus modérément cependant, en moyenne de 40 systoles/minute. Plus nettement encore que dans le cas de l'amphétamine, les effets directs du produit sur le myocarde ne sont donc pas masqués par les conséquences réflexes de l'hypertension.

Les besoins du myocarde sont évidemment exagérés par ce surcroît de travail : la consommation d'oxygène en témoigne. C'est ainsi que le 2 mai 1961, elle atteint 241 % à la sixième

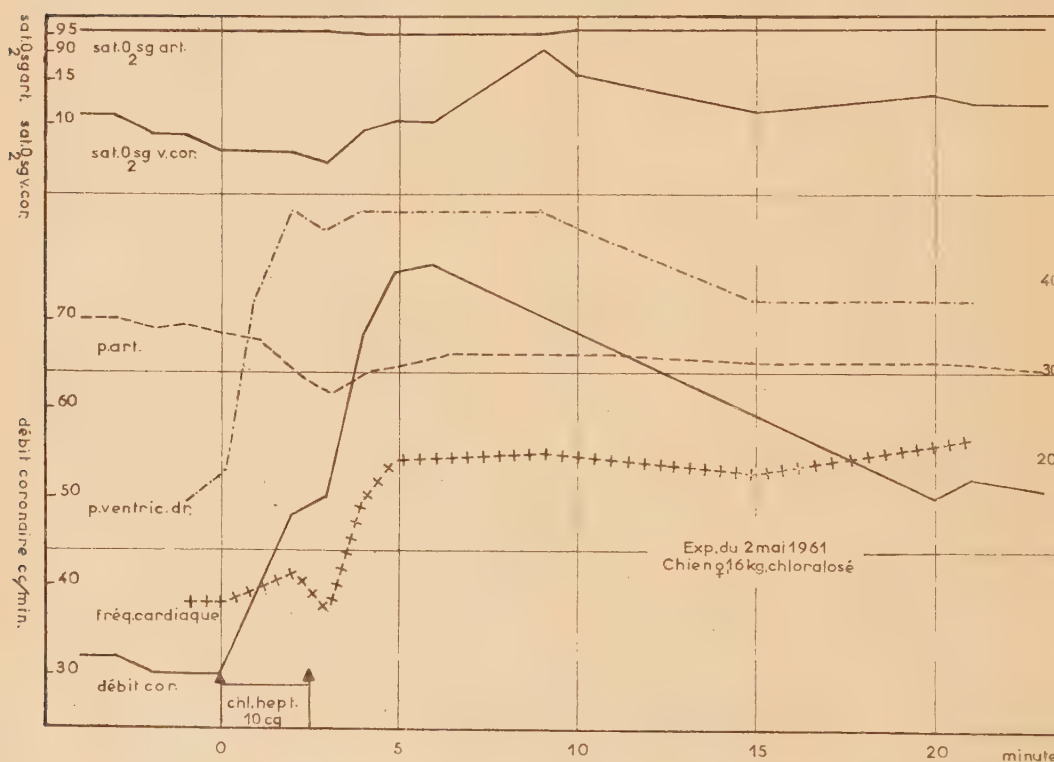


FIG. 6. — Effets de l'heptaminol sur la nutrition myocardique. Bien que l'injection d'heptaminol double et au-delà la valeur du débit coronaire, la teneur en oxygène du sang veineux coronaire n'accuse qu'une ascension tardive et très discrète. Mais on conçoit qu'il en soit ainsi puisque la fréquence cardiaque et l'énergie systolique (traduite par la pression systolique ventriculaire droite) s'élèvent de façon importante pendant l'action du produit.

TABLEAU VI

Expérience du 15 mai 1961. Chien mâle; 15 kg

Temps	Débit V. Cor. ml/mn	P.A. mm Hg	R. V. P/D %	Sat. O ₂ Sg. Art. %	Sat. O ₂ Sg. V. Cor. %	Consom. O ₂ %	Fréq. card.	P.V.D. mm Hg
4	34	50	90	95	25	97		
3	32	50		95	25			
2	32	48	93	95	23	94		
1	32	54		95	30		174	15
Injection : Chl. d'heptaminol 10 cg en 1 mn								
0	35	56	100	95	25	100	174	15
1	60	60		94	17		192	32,5
2	73	56	47	94	17	232	225	40
3	73	58		94	19		225	40
4	70	58	51	94	27	194	226	35
5	68	60		94	20		226	32,5
6	62	60	60	94	24	178		
7	60	60		94	28			
8	60	58	60	94	28	161		
9	60	64		94	25			
10	58	64	68	94	26	160	216	22,5
11	55	62		94	29			
12	53	60	68	94	27	144		
13	50	62		94	29			
14	50	64	75	93	28	132		
15	50	66		93	29			
16	50	66	81	92	34	118		
17	52	70		92	32		204	17,5
18	51	70	81	92	32	124		
19	50	68		92	30			
20	50	68	81	92	25	136		
21	50	66						
22	50	70	87	92	31			
23	50	68					204	17,5
24	47	70	87	92	29			
25	48	68						
26	45	68	93	91	33			
27	50	70						
28	48	66	81	90	29			
29	47	64					198	17,5
30	48	64	81	91	29			
31	50	62						
32	50	64	75	91	29			
33	50	66						
34	50	66	81	91	29		198	16
35	49	66						
36	49	64	81	92	29			
37	49	64		92	28			
38	47	64	81	92	29			

minute. Les quatre autres expériences apportent des résultats qui s'inscrivent aux environs de 150 % ; l'accroissement de consommation d'oxygène par rapport au chiffre de base est donc de 50 %. Lorsque le myocarde reçoit davantage de sang par unité de temps, ses besoins nutritifs sont donc également plus considérables et l'accroissement de la consommation d'oxygène due à l'augmentation du travail cardiaque laisse prévoir l'absence de modifications favorables du degré de saturation en oxygène du sang veineux coronaire. Effectivement, l'enregistrement de ces variations nous amène à constater qu'au cours de quatre injections, parmi les six pratiquées, la saturation oxyhémoglobinée du sang veineux coronaire a baissé pour ensuite récupérer assez rapidement, totalement ou presque, il est vrai, son niveau de base. Le tableau VI du 15 mai 1961 nous montre un exemple de cette évolution. Au départ, le degré de saturation en oxygène était de 25 % ; à la deuxième minute après l'injection d'heptaminol, il n'est plus que de 17 %. Durant cette même minute, débit coronaire, pression systolique ventriculaire droite et consommation d'oxygène atteignent leur valeur la plus haute. Les fluctuations sont semblables lors des expériences des 13 janvier, 11 avril et 25 avril 1961 au cours desquelles l'évolution de la saturation oxyhémoglobinée se solde pendant quelques minutes par une chute de 10 %. Cependant, à l'examen du graphique du 2 mai 1961 (fig. 6), nous observons, après une période de stabilité qui s'étend jusqu'à la septième minute, une élévation du degré de saturation en oxygène du sang veineux coronaire de 7 à 18 % entre la septième et la neuvième minute, bien que la consommation d'oxygène soit encore très forte ainsi que la pression systolique ventriculaire droite. Le 4 mai 1961, nous avons assisté pareillement à une élévation, mais un peu moindre qu'au cours de l'expérimentation précédemment relatée.

Nous pouvons tirer de ce faisceau de résultats une idée précise de l'action de l'heptaminol sur l'irrigation myocardique. L'effet essentiel de ce produit est certainement, nous en avons apporté la preuve, l'accroissement du travail et du métabolisme cardiaques. Cet accroissement a comme

conséquence l'apparition d'une plus grande quantité de métabolites qui, par leur pouvoir vaso-dilatateur, sont à l'origine de l'augmentation du débit coronaire. Mais ce surcroît d'énergie dépensée, s'il intensifie la circulation coronaire, contraint le muscle cardiaque à consommer davantage d'oxygène et il n'apparaît pas de hausse dans les chiffres qui expriment le degré de saturation en oxygène du sang veineux coronaire, contrairement à ce que nous avons constaté avec l'adrénaline, la noradrénaline, la néosynéphrine et parfois l'éphédrine. La raison de cette différence de résultats réside dans le fait que l'heptaminol est beaucoup moins hypertenseur que ces derniers composés ; par conséquent, il ne met pas en jeu les phénomènes réflexes qui, dans le cas de ceux-ci, contrarient la manifestation des propriétés stimulantes cardiaques. Aussi l'heptaminol n'est-il pas profitable à la nutrition du muscle cardiaque autant que l'adrénaline, la noradrénaline ou la néosynéphrine.

CHAPITRE VIII

DISCUSSION DES RÉSULTATS

L'expérimentation dont nous avons exposé analytiquement les résultats a porté sur six composés sympathomimétiques, qui sont parmi les plus habituellement employés à l'heure actuelle en thérapeutique, l'adrénaline, la noradrénaline, la néosynéphrine, l'éphédrine, l'amphétamine et l'heptaminol.

Ces recherches nous autorisent d'abord à affirmer que tous ces produits peuvent être utilisés *sans crainte de réduire le débit circulatoire à travers le myocarde*. Bien au contraire, c'est avec la plus grande aisance que l'on met en évidence l'intensification circulatoire que provoquent toutes ces substances dans les parois cardiaques : il n'est même pas rare que, pour des doses un peu élevées, le flux sanguin coronaire, soit doublé. La hausse de pression aortique est, certes, le plus souvent le principal facteur responsable de l'augmentation de débit coronaire imputable aux sympathomimétiques. Mais l'hypertension ne peut manifester ses effets mécaniques que parce que la résistance du réseau vasculaire coronarien n'est jamais considérablement accrue, si elle n'est pas toujours diminuée.

Mais, plus encore pour les sympathomimétiques que pour les vaso-dilatateurs, on ne saurait prétendre qu'un accroissement de débit coronaire traduit une amélioration des conditions circulatoires du myocarde sans s'informer du devenir concomitant de ses besoins nutritifs. Or, outre qu'ils élèvent le niveau tensionnel et imposent ainsi au cœur une charge supérieure, les sympathomimétiques sont connus pour leur action stimulante sur l'automatisme et sur la contractilité cardiaques. Ils doivent donc sans nul doute activer aussi

le métabolisme myocardique et la question primordiale qui se pose en définitive à leur propos est celle-ci : *l'intensification circulatoire enregistrée suffit-elle à compenser l'exagération des dépenses cardiaques?*

Nous répondrons d'une façon générale affirmativement à cette question. Quel que soit le produit en cause, l'oxygénation du sang veineux coronaire n'a été dans nos expériences que rarement réduite et jamais de façon notable, ce qui prouve que l'apport sanguin a toujours permis au myocarde de faire face à ses besoins sans puiser davantage d'oxygène dans le sang qui le traverse. Mieux encore, si elle ne s'est jamais montrée défavorable, l'évolution de la saturation oxyhémoglobinée du sang veineux coronaire a même souvent, sous l'influence des sympathomimétiques, accusé un mouvement ascendant et cette évolution établit une classification, parmi les sympathomimétiques étudiés, en fonction de leur action sur la nutrition myocardique. En effet, alors que nous avons vu parfois l'heptaminol appauvrir sensiblement le sang veineux coronaire en oxygène, l'amphétamine n'a pratiquement jamais modifié ni dans un sens, ni dans l'autre l'oxygénation de ce sang, l'éphédrine l'a très notablement accrue dans un certain pourcentage de cas, la néosynéphrine, l'artérénol et l'adrénaline enfin, l'ont constamment accrue dans des proportions importantes. On en tire les conclusions qui s'imposent quant à l'intérêt respectif que peut présenter chacune de ces substances, lorsqu'il s'agit d'améliorer une irrigation myocardique qui se révèle précaire.

Mais, est-ce à dire que ces composés possèdent une action très différente sur le réseau vasculaire coronarien lui-même ? Il ne nous a pas paru, quand nous avons précisé le déterminisme de l'ascension du taux d'oxygène dans le sang veineux coronaire que l'on observe avec l'adrénaline, l'artérénol, la néosynéphrine et, parfois, l'éphédrine et celui-ci est très indirect. Nous avons en effet, constaté que les augmentations de la teneur en oxygène du sang veineux coronaire s'accompagnaient presque infailliblement, lorsqu'elles étaient prononcées, d'un ralentissement cardiaque lui aussi très accusé. Or, en allongeant

les diastoles qui constituent la phase active de la circulation coronaire, la bradycardie réalise des conditions favorables à cette circulation. Elle est en même temps un élément d'économie pour le cœur, puisque les dépenses nutritives de celui-ci s'amenuisent évidemment en proportion de la réduction du nombre de contractions par unité de temps. Comme la bradycardie consécutive à l'injection des sympathomimétiques reconnaît un mécanisme réflexe mis en jeu par l'hypertension, le ralentissement cardiaque survient précisément lorsque le niveau tensionnel est haut, ce qui ajoute un autre facteur favorable à l'accroissement du flux sanguin coronaire. Aussi n'y a-t-il pas lieu de s'étonner que, dans ces conditions, le débit circulatoire myocardique soit important eu égard aux besoins du myocarde et que celui-ci abandonne une quantité accrue d'oxygène au sang qui le traverse : la marge entre ce que le myocarde utilise d'oxygène et ce qu'il pourrait utiliser croît, le cœur peut être à bon droit considéré comme mieux irrigué.

Mais empêche-t-on, par une vagotomie bilatérale préalable, la bradycardie d'apparaître, on remarque, comme l'a fait notre Maître (JOURDAN, FAUCON et CRETIN, 1959) que, sous l'effet des mêmes produits, l'ascension du taux d'oxygène dans le sang veineux coronaire, sans être entièrement supprimée, est devenue infiniment plus discrète et moins constante, car la précipitation et le renforcement des systoles cardiaques absorbent l'excédent d'oxygène qui est fourni au myocarde.

Nous sommes donc conduit à cette conclusion que l'influence exacte qu'exercent les sympathomimétiques sur la nutrition myocardique est largement tributaire de la plus ou moins grande facilité avec laquelle ils déterminent de la *bradycardie réflexe*, celle-ci dépendant elle-même du rapport qui existe entre leurs propriétés vaso-constrictives et leurs propriétés stimulantes cardiaques. Plus les premières seront marquées et plus faibles les secondes, plus accusée sera la bradycardie et plus favorable l'influence exercée sur la nutrition myocardique. L'étude des divers composés que nous avons exa-

minés en témoigne. Adrénaline et noradrénaline sont douées d'une vive action sur le cœur, mais, injectées par voie intraveineuse, elles sont aussi très hypertensives : elles fournissent au myocarde plus d'oxygène qu'elles ne l'amènent à en consommer. La néosynéphrine aboutit au même résultat car, si elle est un peu moins hypertensive, elle est beaucoup moins cardio-stimulante : elle est donc aussi bradycardisante. Ephédrine, amphétamine et heptaminol demeurent des agents puissamment confortants de l'activité cardiaque ; par contre, l'action vaso-constrictive, déjà atténuée dans la molécule de l'éphédrine, s'amointrit encore dans la molécule de l'amphétamine pour pratiquement disparaître dans celle de l'heptaminol. Ces composés se montrent parallèlement de moins en moins capables d'apporter un profit à l'irrigation du muscle cardiaque.

Quoi qu'il en soit, chez l'animal chloralosé, *aucun des sympathomimétiques que nous avons étudiés ne s'est révélé néfaste à l'irrigation du muscle cardiaque*. Lorsque les besoins nutritifs de celui-ci se trouvent accrus, l'apport sanguin est toujours accru au moins dans les mêmes proportions. Mais, essentiellement par le jeu de la bradycardie réflexe consécutive à l'hypertension qu'elles créent, *l'adrénaline, la noradrénaline, la néosynéphrine et parfois l'éphédrine parviennent même à augmenter le débit coronaire dans des limites très supérieures à l'exagération des dépenses métaboliques qu'elles engendrent*. Ces substances semblent donc pouvoir remédier à des conditions circulatoires myocardiques défec-tueuses. Mais en est-il de même lorsque le réseau vasculaire coronarien est altéré et, par conséquent, peu dilatable ? RAAB (1962) ne considère-t-il pas en effet les décharges d'adrénaline comme un facteur primordial de déclenchement des crises chez les angineux ?

CONCLUSIONS

Le flux sanguin coronaire est considérablement accru par l'adrénaline, la noradrénaline et les autres sympathomimétiques introduits dans la circulation générale. Mais les sympathomimétiques imposent au cœur un surcroît d'activité rendu possible par une intensification des métabolismes. Or, le chimisme myocardique représente, par la libération de principes dilatateurs vasculaires, un des premiers agents régulateurs du calibre des vaisseaux coronaires ; le débit coronaire suit même, avec une extrême fidélité, les moindres variations de la consommation myocardique d'oxygène. Dès lors, se posait cette question : *l'activation circulatoire constatée sous l'effet des sympathomimétiques ne couvre-t-elle que les dépenses accrues du cœur ou le myocarde est-il réellement mieux pourvu en principes nutritifs, notamment en oxygène ?*

Pour répondre à cette question, nous avons suivi régulièrement et parallèlement à l'évolution du débit coronaire, celle de la fréquence et de l'énergie des contractions cardiaques, ainsi que celle de la consommation d'oxygène par le cœur.

Nous pouvions ainsi à tout moment évaluer l'apport de principes nutritifs au myocarde en fonction des besoins en ces derniers. La seule oxygénation du sang veineux coronaire, dont la connaissance nous était indispensable pour le calcul de la consommation cardiaque d'oxygène, était d'ailleurs déjà extrêmement instructive à cet égard, le myocarde abandonnant évidemment d'autant plus d'oxygène au sang qui le traverse que celui-ci lui est fourni en plus grande abondance, eu égard à ses besoins.

Ces recherches, qui ont porté sur *six sympathomimétiques utilisés à des doses de l'ordre des doses thérapeutiques* : l'adrénaline, la noradrénaline, la néosynéphrine, l'éphédrine, l'am-

phétamine et l'heptaminol nous permettent de former les conclusions suivantes :

1. ADRÉNALINE ET NORADRÉNALINE enrichissent toujours le sang veineux coronaire en oxygène dans des proportions importantes : la saturation oxyhémoglobinée de ce sang s'élève en moyenne de 20 à 50 ou 60 %. En effet, alors que le débit coronaire est considérablement accru, triplé, quadruplé, quintuplé ou davantage même, la *consommation cardiaque d'oxygène n'est que modestement exagérée, voire même réduite* par suite de la cardiomodération réflexe consécutive à l'hypertension artérielle.

2. L'influence de la NÉOSYNÉPHRINE ET DE L'ÉPHÉDRINE sur la nutrition myocardique ne diffère pas considérablement de celle des catécholamines naturelles : *toutes deux majorent le débit circulatoire bien au-delà des dépenses qu'elles créent*, et le myocarde n'est plus contraint de prélever autant d'oxygène au sang qui le traverse ; l'élévation de la teneur du sang veineux coronaire en oxygène en fait foi.

3. AMPHÉTAMINE ET HEPTAMINOL, au contraire, *ne sont pas nettement profitables* à l'irrigation myocardique. Pendant leur action, le degré de saturation du sang veineux coronaire en oxygène demeure à peu près immuable.

Nous remarquons donc que les deux sympathomimétiques qui sont les moins hypertenseurs sont aussi les moins favorables à la nutrition myocardique. L'interprétation suivante nous semble s'imposer : la bradycardie réflexe consécutive à l'hypertension joue un rôle prépondérant dans le profit circulatoire que tire le myocarde de l'administration de sympathomimétiques, car le ralentissement cardiaque à la fois favorise mécaniquement l'écoulement du sang dans le réseau vasculaire coronaire et économise l'oxygène dépensé par le cœur en réduisant son activité. D'ailleurs, la double vagotomie ou l'atropinisation modère la très remarquable oxygénation du sang veineux coronaire provoquée par l'adrénaline et la noradrénaline en supprimant le réflexe qui ralentit le cœur.

En résumé, les sympathomimétiques pourvus d'énergiques propriétés vaso-constrictives, donc hypertensives (adrénaline, noradrénaline, néosynéphrine, éphédrine) majorent considérablement le débit coronaire, alors qu'ils n'affectent que modérément les besoins myocardiques. Ils sont donc d'un réel bénéfice pour la nutrition du muscle cardiaque.

Sans parvenir à un résultat aussi heureux, les sympathomimétiques plus modestement (*amphétamine*) ou faiblement (*heptaminol*) hypertenseurs ne sont toutefois jamais défavorables à la nutrition myocardique.

Vu, le Doyen,

A. HERMANN.

Vu, le Président,

H. THIERS.

Vu et permis d'imprimer,

Lyon, le 1^{er} mars 1963.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,

P. LOUIS.

BIBLIOGRAPHIE

- ALELLA A., WILLIAMS F. L., BOLENE-WILLIAMS C., KATZ L. N. — Interrelation between cardiac oxygen consumption and coronary blood flow. *Amer. J. Physiol.*, 183, 570, 1955.
- ALDINGER E. E., THROWER W. B., DARBY T. D. — Effects of several sympathomimetic amines (levarterenol, phenylephrine, and epinephrine) on coronary blood flow during cardiopulmonary bypass. *Surg. Forum* 11, 161, 1960.
- ANREP G. V. — The regulation of the coronary circulation. *Physiol. Rev.* 6, 566, 1926.
- ANREP G. V., SEGALL H. N. — Regulation of the coronary circulation. *Heart* 13, 239, 1926.
- ANREP G. V., SEGALL H. N. — The central and reflex regulation of the heart rate. *J. of Physiol.*, 61, 215, 1926.
- ANREP G. V., KING B. — The significance of the diastolic and systolic blood pressures for the maintenance of the coronary circulation. *J. of Physiol.*, 64, 341, 1927-1928.
- ANREP G. V., HAUSLER H. — The coronary circulation. I. The effect of changes of the blood pressure and of the output of the heart. *J. of Physiol.*, 65, 357, 1928.
- ANREP G. V., HAUSLER H. — The coronary circulation. II. The effect of changes of temperature and of heart rate. *J. of Physiol.*, 67, 299, 1929.
- ANREP G. V., BLALOCK A., HAMMOUDA M. — The distribution of the blood in the coronary blood vessels. *J. of Physiol.*, 67, 87, 1929.
- ANREP G. V., DAVIS J. C., VOLHARD E. — The effect of pulse pressure upon the coronary blood flow. *J. of Physiol.*, 73, 405, 1931.
- ANYKUT R. — Action of l'adrénaline, l'arterenol hydrochloride and norépinephrine bitartrate monohydrate on the coronary arteries of isolated and perfused guinea pig hearts. *Arch. Internat. Pharmacodyn.*, 102, 217, 1955.
- BARGER G., DALE H. H. — Chemical structure and sympathomimetic action of amines. *J. of Physiol.*, 41, 19, 1910.
- BELPOIS J. — *Mesure expérimentale de l'efficacité comparée de quelques coronaro-dilatateurs*. Thèse Doct. Méd. Lyon, 1961.
- BERNE R. M. — Effect of epinephrine and norepinephrine on coronary circulation. *Circulation Res.*, 6, 644, 1958.

- BINET L., BURSTEIN M. — Recherches expérimentales sur la vaso-motricité coronarienne. *Presse Médicale*, 61, 1703, 1953.
- BING R. J., HAMMOND M. M., HANDELSMAN J. C., POWERS S. R., SPENCER F. C., ECKENHOFF J. E., GOODALE W. T., HAFKENSCHIEL J. H. and KETY S. S. — The measurement of coronary blood flow, oxygen consumption, and efficiency of the left ventricle in man. *Am. Heart J.*, 38, 1, 1949.
- BRAUNWALD E., SARNOFF S. J., CASE R. B., STAINSBY W. N., WELCH G. H. — Hemodynamic determinants of coronary flow : effect of changes in aortic pressure and cardiac output on the relation ship between myocardial oxygen consumption and coronary flow. *Amer. J. Physiol.*, 192, 157, 1958.
- CASE R. B., BERGLUND E., SARNOFF S. J. — Changes in coronary resistance and ventricular function resulting from the acutely induced anemia and the effect thereon of coronary stenosis. *Amer. J. Med.*, 18, 397, 1955.
- CHAUVEAU A., KAUFMANN M. — Expériences pour la détermination du coefficient de l'activité nutritive et respiratoire des muscles en repos et en travail. *C.R. Acad. Sc.*, 104, 1126, 1887.
- CONDON N. E. — A magnet-Tipper for recording out flow. « Proc. Physiol. Soc. » in *J. Physiol.*, 46, 46, 1913.
- CORABŒUF E., BOISTEL J. — L'action des taux élevés de gaz carbonique sur le tissu cardiaque, étudiée à l'aide de micro-électrodes intracellulaires. *C.R. Soc. Biol.*, 147, 654, 1953.
- CORDAY E., WILLIAMS T. H., DE VERA L. B., GOLD H. — Effect of systemic blood pressure and vaso pressor drugs on coronary blood flow and the electrocardiogram. *Am. J. of Cardiol.*, 3, 626, 1959.
- DENISON A. B., BARDHANABAEDYA S., GREEN H. D. : Adrenergic drugs and blockade on coronary arterioles and myocardial contraction. *Circulation Res.*, 4, 653, 1956.
- ECKENHOFF J. E., HAFKENSCHIEL J. H., LANDMESSER C. M., HARMEL M. H. — Cardiac oxygen metabolism and control of the coronary circulation. *Amer. J. Physiol.*, 149, 634, 1947.
- ECKENHOFF J. E., HAFKENSCHIEL J. H., LANDMESSER C. M., HARMEL M. H. — The coronary circulation in the dog. *Amer. J. Physiol.*, 148, 582, 1947.
- ECKENHOFF J. E., HAFKENSCHIEL J. H., HARMEL M. H., GOODALE W. T., LUBIN M., BING R. J., KETY S. S. — The measurement of coronary blood flow by the nitrous oxide method. *Amer. J. Med. Sc.*, 214, 693, 1947.
- ECKENHOFF J. E., HAFKENSCHIEL J. H., HARMEL M. H., GOODALE W. T., LUBIN M., BING R. J., KETY S. S. — Measurement of coronary blood flow by the nitrous oxide method. *Amer. J. Physiol.*, 152, 356, 1948.
- ECKENHOFF J. E. — The physiology of the coronary circulation. *Anesthesiology*, 11, 168, 1950.
- ECKSTEIN R. W., STROUD M. W., PRITCHARD W. H., DOWLING C. V. — A cardiac factor which increases coronary flow under sympathetic stimulation. *J. Lab. Clin. Med.*, 32, 1515, 1947.

- ESSEX H. E., WEGRIA R., HERRICK J. F., MANN F. C. — The effect of certain drugs on the coronary blood flow of the trained dog. *Amer. Heart J.*, 19, 554, 1940.
- EVANS C. L. — The gaseous metabolism of the heart and lungs. *J. Physiol.*, 45, 213, 1912.
- EVANS C. L., STARLING E. H. — The part played by the lungs in the oxidative processes of the body. *J. of Physiol.*, 46, 413, 1913.
- FAWAZ G., TUTUNJ B. — The effect of adrénaline and noradrénaline on the metabolism and performance of the isolated dog heart. *Brit. J. Pharmacol.*, 15, 389, 1960.
- FEINBERG H., GEROLA A., KATZ L. N. — Coronary flow and myocardial oxygen consumption in hypercapnia. *Fed. Proc.*, 17, 45, 1958.
- FEINBERG H., GEROLA A., KATZ L. N. — Effect of changes in blood CO₂ level on coronary flow and myocardial O₂ consumption. *Amer. J. Physiol.* 199, 349, 1960.
- FOLTZ E. L., PAGE R. G., SHELDON W. F., WONG S. K., TUDDENHAM W. J., WEISS A. J. — Factors in variation and regulation of coronary blood flow in intact anesthetized dogs. *Amer. J. Physiol.*, 162, 521, 1950.
- FOLTZ E. L., WEST J. W., LESSNER H. E., BULLE P. H., HESS M. E. — Effects of épinéphrine and nor-épinéphrine on coronary blood O₂ exchange. *Fed. Proc.*, 11, 47, 1952.
- GARCIA RAMOS J., ALANIS J., ROSENBLUTH A. : Estudios sobre la circulación coronaria. *Arch. Inst. Cardiol. Mexico.* 4, 474, 1950.
- GAVEND M. — *Aspects dynamiques et énergétiques de l'action cardiaque de divers médicaments.* Thèse Doct. Méd., Marseille, 1958.
- GOLDBERG L. I., COTTEN M. de V., DARBY T. D., HOWELL E. V. — Comparative heart contractile force effects of equipressor doses of several sympathomimetic amines. *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, 108, 177, 1953.
- GOLLWITZER-MEIER K., KRAMER K. and KRUGER E. — Der gaswechsel des suffizienten und insuffizienten warmbluterherzens. *Arch. F.D. Ges. Physiol.*, 237, 68, 1936.
- GOODALE W. T., LUBIN M., ECKENHOFF J. E., HAFKENSCHIEL J. H. and BANFIELD W. G. — Coronary sinus catheterization for studying coronary blood flow and myocardial metabolism. *Amer. J. Physiol.*, 152, 340, 1948.
- GRAHAM G. R. — The partitioning of coronary flow : the coronary sinus fraction. *J. of Physiol.*, 128, 19, 1955.
- GREEN H. D., GREGG D. E., WIGGERS C. J. — The phasic changes in coronary flow established by differential pressure curves. *Amer. J. Physiol.*, 112, 627, 1935.
- GREEN H. D., GREGG D. E. — Changes in the coronary circulation following increased aortic pressure, augmented cardiac output, ischemia and valve lesions. *Amer. J. Physiol.*, 130, 126, 1940.
- GREEN H. D., WEGRIA R. — Effects of asphyxia, anoxia and myocardial ischemia on coronary blood flow. *Amer. J. Physiol.*, 135, 271, 1942.

- GREEN H. D., WEGRIA R., BOYER N. H. — Effects of epinephrine and pitressin on the coronary artery inflow in anesthetized dogs. *J. Pharmacol. and Exper. Therap.*, 76, 378, 1942.
- GREGG D. E., GREEN H. D., WIGGERS C. J. — Phasic variations in peripheral coronary resistance and their determinants. *Amer. J. Physiol.*, 112, 362, 1935.
- GREGG D. E., DEWALD D. — The immediate effects of the occlusion of the coronary veins on the dynamics of the coronary circulation. *Amer. J. Physiol.*, 124, 444, 1938.
- GREGG D. E., GREEN H. D. — Effects of viscosity, ischemia, cardiac output and aortic pressure on coronary blood flow measured under a constant perfusion pressure. *Amer. J. Physiol.*, 130, 108, 1940.
- GREGG D. E., PRITCHARD W. H., SHIPLEY R. F. — Studies of the venous drainage of the heart. *Amer. J. of Physiol.*, 151, 13, 1947.
- GREGG D. E. — *Coronary circulation in health and disease*. Lea and Febiger, Philadelphia, 1950.
- GREGG D. E., LONGINO F. H., GREEN P. A., CZERWONKA L. J. — A comparison of coronary flow determined by the N₂O method and by a direct method using the rotameter. *Circulation*, 3, 89, 1951.
- HACKEL D. B., GOODALE W. T., KLEINERMAN J. — Effects of hypoxia on the myocardial metabolism of intact dogs. *Circulation Res.*, 2, 169, 1954.
- HAMMOUDA M., KINOSITA R. — The coronary circulation in the isolated heart. *J. of Physiol.*, 61, 615, 1926.
- HARDIN R. A., SCOTT J. B., HADDY F. J. — The effect of epinephrine and norepinephrine upon coronary vascular resistance in the dog. *U.S. Army Med. Res. Lab. Rep.*, 462, 1, 1961.
- HAUSNER E., ESSEX H. E., HERRICK J. F., BALDES E. J. — Control of coronary blood flow in the heart-lung preparation. *Amer. J. Physiol.*, 131, 43, 1940-1941.
- HERMANN R. G., FLAMBOE G. E., CHEN K.K. — The effect of nine cardiac steroids and epinephrine on the respiration of heart muscle slices. *J. Pharmacol. and Exper. Therap.*, 112, 23, 1954.
- HILTON R., EICHHOLTZ F. — The influence of chemical factors on the coronary circulation. *J. of Physiol.*, 59, 413, 1924-1925.
- JOHNSON J. R., WIGGERS C. J. — The alleged validity of coronary sinus outflow as a criterion of coronary reactions. *Amer. J. Physiol.*, 118, 38, 1937.
- JOURDAN F., FAUCON G. — Action de la noradrénaline sur le débit coronaire. *C.R. Soc. Biol.*, 152, 623, 1958.
- JOURDAN F., FAUCON G., CRETIN J. — L'adrénaline favorise-t-elle la nutrition myocardique ? *C.R. Soc. Biol.*, 153, 1051, 1959.
- JOURDAN F., FAUCON G. — Retentissement de la seule fréquence cardiaque sur le débit coronaire. *C.R.Soc. Biol.*, 154, 372, 1960.

- JOURDAN F., FAUCON G. — Importance des facteurs métaboliques myocardiques dans la régulation de la circulation coronaire. *Séance Soc. Biol., Lyon*, 13 mars 1961. *C.R. Soc. Biol.*, 155, 796, 1961.
- KATZ L. N., JOCHIM K., BOHNING A. — The effect of the extravascular support of the ventricles on the flow in the coronary vessels. *Amer. J. Physiol.*, 122, 236, 1938.
- KATZ L. N., JOCHIM K., WEINSTEIN W. — The distribution of the coronary blood flow. *Amer. J. Physiol.*, 122, 252, 1938.
- KATZ L. N., LINDNER E., WEINSTEIN W., ABRAMSON D. I., JOCHIM K. — Effects of various drugs on the coronary circulation of the denervated isolated heart of the dog and cat. *Arch. Internat. Pharmacodyn.*, 59, 399, 1938.
- KATZ L. N., WISE W. and JOCHIM K. — The control of the coronary flow in the denervated isolated heart and heart-lung preparation of the dog. *Amer. J. Physiol.*, 143, 479, 1945.
- KATZ A. M., KATZ L. N., WILLIAMS F. L. — Regulation of coronary flow. *Amer. J. Physiol.*, 180, 392, 1955.
- KATZ L. N., FEINBERG H. — The relation of cardiac effort to myocardial oxygen consumption and coronary flow. *Circulation Res.*, 6, 656, 1958.
- KETY S. S., SCHMIDT C. F. — The determination of cerebral blood flow in man by the use of nitrous oxide in low concentrations. *Amer. J. Physiol.*, 143, 53, 1945.
- KEYS A., VIOLANTE A. — The cardiocirculatory effects in man of neosynephrin. *J. Clin. Invest.*, 21, 1, 1942.
- KNISELEY M. K. — *Mechanical effects of ventricular systole on coronary flow. In shock and circulatory homeostasis. Transactions of the fourth conference. Dec. 6-8, 1954.* New-York, Josiah-Macy Jr. Foundation, 255, 1955.
- KOUNTZ W. B. — Studies on the coronary arteries of the human heart. *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, 45, 65, 1932.
- LANGENDORFF O. — Untersuchungen am überlebenden Säugetierherzen. *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 61, 291, 1895.
- LAURENT D., BOLENE-WILLIAMS C., WILLIAMS F. L., KATZ L. N. — Effects of heart rate on coronary flow and cardiac oxygen consumption. *Amer. J. Physiol.*, 185, 355, 1956.
- LAURENT D., CHEVRIER J. L., GAUDEAU S., VALON M., LEROY J. — Etude expérimentale de la noradrénaline sur le flux coronaire et le métabolisme cardiaque sous circulation extra-corporelle. *Rev. Franç. Etudes Clin. et Biol.*, 242-254, 4 février 1959.
- LEWIS F. B., COFFMAN J. D., GREGG D. E. — Effect of heart rate and intracoronary isoproterenol, levarterenol and epinephrine on coronary flow and resistance. *Circulation Res.*, 9, 89, 1961.
- LOCHNER W., MERCKER H., SCHURMEYER E. — Die Wirkung vasoaktiver Pharmaka auf die Sauerstoffsättigung des Coronarsinusblutes. *Arch. Exper. Pathol. Pharmacol.*, 227, 373, 1956.

- LOUBATIÈRES A. — Étude comparée des effets cardio-vasculaires du chlorhydrate d' amino-6 méthyl-2 heptanol et de l'ouabaine. *J. de Physiol.* 41, 210-A, 1949.
- LUNDHOLM L. — The mechanism of the vaso-dilatator effect of adrenaline. *Acta Physiol. Scandinav. Supp.*, 39, 133, 1956.
- MARKWALDER J., STARLING E. H. — A note on some factors which determine the blood flow through the coronary circulation. *J. of Physiol.*, 47, 275, 1913-1914.
- MARSH D. F., HERRING D. A. — Comparative pharmacology of hydroxy and methyl derivatives of 6-methyl 2-heptylamine. *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, 103, 178, 1951.
- MERCIER J., GAVEND M., GAVEND M. R., MERCIER F. — Influence exercée par diverses substances médicamenteuses sur le débit et le travail cardiaques, le débit coronaire, la consommation d'oxygène myocardique et l'efficacité cardiaque. *Arch. Internat. Pharmacodyn. Therap.*, 122, 394, 1959.
- MOE G. K., VISSCHER M. B. — The distribution of coronary blood flow. Blood, Heart and Circulation. *A.A.A.S. Pub.* 13, 100, 1940.
- MORAWITZ P., ZAHN A. — Über den Koronarkreislauf am Herzen in situ. *Zentralbl. f. Physiol.*, 26, 465, 1912.
- MORAWITZ P., ZAHN A. — Untersuchungen über den Koronarkreislauf. *Deutsches Arch. f. klin. Med.* 116, 364, 1914.
- MOUQUIN M., LAURENT D. — Données récentes sur la physiologie coronarienne. *Path. Biol.*, 8, 1695, 1960.
- OSHER W. J. — Pressure-flow relationship of the coronary system. *Amer. J. Physiol.*, 172, 403, 1953.
- PETERS H. C. and VISSCHER M. B. — The energy metabolism of the heart in failure and the influence of drugs upon it. *Amer. Heart J.*, 11, 273, 1936.
- PORTER W. T. — The influence of the heart beat on the flow of blood through the walls of the heart. *Amer. J. Physiol.*, 1, 145, 1898.
- RAAB W. — The sympathogenic biochemical trigger mechanism of angina pectoris. *Amer. J. Cardiol.*, 9, 576, 1962.
- RANGES H. A., BRADLEY S. E. — Systemic and renal circulatory changes following the administration of adrenaline, éphédrine and paredrinol to normal man. *J. Clin. Invest.*, 22, 687, 1943.
- REBATEL. — *Recherches expérimentales sur la circulation dans les artères coronaires.* Thèse Doct. Méd., Paris, 1872.
- REIN H. — Die Physiologie der Herz-Kranz-Gefäße.
I. Mitteilung. *Ztschr. f. Biol.*, 92, 101, 1931-1932.
II. Mitteilung. *Ztschr. f. Biol.*, 92, 115, 1931-1932.
- SABISTON D. C. Jr, GREGG D. E. — Effect of cardiac contraction on coronary blood flow. *Circulation*, 15, n° 1, 14, 1957.

- SARNOFF S. J., BRAUNWALD E., WELCH G. H., CASE R. B., STAINSBY W. N., MACRUZ R. — Hemodynamic determinants of oxygen consumption of the heart with special reference to the Tension-Time Index. *Amer. J. Physiol.*, 192, 148, 1958.
- SCHLESINGER M. J. — Significant variations in the anatomic pattern of the coronary vessels. *Blood, Heart and Circulation. A.A.A.S. Publ.*, 13, 61, 1940.
- SCHLESINGER M. J., MOROE J., ZOLL P. M. — Incidence and localization of coronary artery occlusions. *Arch. Path.*, 32, 178, 1941.
- SHIPLEY R. E. and KOHLSTEADT K. G. — Expériences non publiées. Citées dans GREGG D. E. *Coronary circulation*, Lea and Febiger, Philadelphia, 1950.
- SOSKIN S., PRIEST W. S., SCHUTZ W. J. — Influence of Epinephrin upon exchange of sugar between blood and muscle. *Amer. J. Physiol.*, 108, 107, 1934.
- STARR I., GAMBLE C. J., MARGOLIES A., DONALD Jr J. S., JOSEPH N., EAGLE E. A. — A clinical study of the action of 10 commonly used drugs on the cardiac output, work and size ; on respiration, on metabolism rate and on the electrocardiogram. *J. Clin. Invest.*, 16, 799, 1937.
- STOLAND O. O., GINSBERG A. M. — Studies on coronary circulation. The effect of éphédrine on the coronary circulation. *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, 49, 345, 1933.
- SYRMIS A. — *Le problème de l'innervation vaso-motrice coronarienne*. Thèse Doct. Méd., Lyon, 1962.
- VAN CITTERS R. L., RUTH W. E., REISSMANN K. R. — Effect of heart rate on O₂ consumption of isolated dog heart performing no external work. *Amer. J. Physiol.*, 191, 443, 1957.
- VISSCHER M. B. — The restriction of the coronary flow as a general factor in heart failure. *J.A.M.A.*, 113, 987, 1939.
- WEARN J. T. — The extent of the capillary bed of the heart. *J. Exper. Med.*, 47, 273, 1928.
- WEARN J. T. — Alterations in the heart accompanying growth and hypertrophy. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 68, 363, 1941.
- WEGRIA R. — Pharmacology of the coronary circulation. *Pharm. Reviews*, 3, 197, 1951.
- WEGRIA R., KEATING R. P. — Coronary flow in auricular and ventricular tachycardia. *Amer. Heart J.*, 37, 685, 1949.
- WEGRIA R., FRANK C. W., WANG H. H., LAMMERANT J. — The effect of atrial and ventricular tachycardia on cardiac output, coronary blood flow and mean arterial blood pressure. *Circulation Res.*, 6, 624, 1958.
- WIGGERS C. J. — The innervation of the coronary vessels. *Amer. J. Physiol.*, 24, 391, 1909.
- WIGGERS C. J., COTTON F. S. — Studies on the coronary circulation. II. The systolic and diastolic flow through the coronary vessels. *Amer. J. Physiol.*, 106, 597, 1933.

- WIGGERS C. J., — Determinants of cardiac performance. *Circ.*, 4, 485, 1951.
- WIGGERS C. J. — The interplay of coronary vascular resistance and myocardial compression in regulating coronary flow. *Circulation. Res.*, 2, 271, 1954.
- YOUNG W. B., HANEY H. F., AUMANN K. W. — Relation of the group on the adrenaline molecule to its cardio-accelerator action. *Amer. J. Physiol.*, 130, 190, 1940.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	21
CHAPITRE PREMIER. — <i>Conditions anatomiques et physiologiques de la circulation coronaire</i>	23
CHAPITRE II. — <i>A la recherche d'une méthode - Raisons de notre choix et description</i>	33
CHAPITRE III. — <i>Adrénaline et noradrénaline</i>	41
CHAPITRE IV. — <i>Néosynéphrine</i>	53
CHAPITRE V. — <i>Ephédrine</i>	61
CHAPITRE VI. — <i>Amphétamine</i>	71
CHAPITRE VII. — <i>Heptaminol</i>	77
CHAPITRE VIII. — <i>Discussion des résultats</i>	85
CONCLUSIONS	89
BIBLIOGRAPHIE	93

Imprimerie EMMANUEL VITTE
177, avenue Félix-Faure, LYON
— 9097 —
